Aus dem Staatlichen Rheumakrankenhaus Baden-Baden
Klinik für innere und physikalische Medizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Franke

ANTINUCLEÄRE ANTIKÖRPER UNTER D-PENICILLAMIN-THERAPIE BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Harald Friedrich Menning
aus Schäßburg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0041

Aus dem Staatlichen Rheumakrankenhaus Baden-Baden
Klinik für innere und physikalische Medizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Franke

ANTINUCLEÄRE ANTIKÖRPER UNTER D-PENICILLAMIN-THERAPIE BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Harald Friedrich Menning
aus Schäßburg

1980

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
Berichterstatter: Professor Dr. M. Franke

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	19
- I. Untersuchungsgruppe	19
- II. Untersuchungsgruppe	20
- Laborchemische Parameter	22
- Statistische Testverfahren	25
III. Eigene Untersuchung	28
- I. Untersuchungsgruppe	28
- II. Untersuchungsgruppe	35
- Statistische Ergebnisse	50
IV. Diskussion	62
- Bedeutung immunologischer Reaktionen für die Pathogenese der chronischen Polyarthritis	62
- Die Wirkungsweise des D-Penicillamins	65
- Autoimmunologische Phänomene bei D-Penicillamin-Therapie	75
- Diskussion der Ergebnisse	83
V. Zusammenfassung	87
VI. Literaturverzeichnis	90

I. Einleitung

Antinucleäre Antikörper (ANA) sind Antikörper gegen verschiedene Zellkernbestandteile wie Nucleoproteine, Desoxyribonucleinsäure und Histon. Sie spielen bei der Diagnose rheumatischer Erkrankungen, speziell des Lupus Erythematodes disseminatus (LED), eine wichtige Rolle. Mittels der indirekten Immunfluoreszenztechnik sind diese Antikörper bei über 90% der Patienten mit LED nachweisbar. ANA sind jedoch kein Spezifikum des LED und werden auch bei anderen Bindegewebserkrankungen nachgewiesen, z.B. bei der chronischen Polyarthritis, vor allem bei ihrer schweren Form, dem sogenannten Felty-Syndrom (Abb. 1 (21).
Auch nicht-rheumatische Erkrankungen, bei denen Autoimmunprozesse eine Rolle spielen, wie beispielsweise die chronisch aggressive Hepatitis weisen ANA auf (Abb. 2 (23 - S. 172).

Selbst bei gesunden Personen mit fortschreitendem Alter können häufig ANA nachgewiesen werden (2, 7, 11, 21, 23, 25, 31, 42, 45). Insbesondere bei Frauen nimmt die Häufigkeit des Nachweises von ANA mit dem Alter zu. Und zwar findet man zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr bei Frauen ANA in 23% Fällen, hingegen bei Männern nur in 13%, und zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr findet man bei Frauen nur in etwa 5% Fällen ANA. Nach dem 80. Lebensjahr sind ANA in etwa 50% nachweisbar. An einer anderen Literaturstelle sind ANA bei Gesunden in etwa 12% bei über 60-jährigen angegeben. Es wird darauf hingewiesen, daß der Titer aller-

Tab. 3. Vorkommen (%) von Antikörpern bei «Kollagenosen».

	Rheumafaktoren	Antinukleärfaktoren	LE-Zellen	DNS-Antikörper
Lupus erythematosus	20–40	100	70–80	80–100
Sjögren-Syndrom	70–100	40–70	10–20	10–20
Rheumatoide Arthritis	70–80	10–20	5–10	0–10
Sklerodermie	5–10	40–60	0–5	0–10
Panarteritis nodosa	0–5	0–5	0–5	0–5
Dermatomyositis	0–5	10–20	0–5	0–5

Abb. 1 (21)

Häufigkeit des Nachweises des LE-Phänomens und antinukleärer Faktoren (ergänzt nach BECKERT)

Erkrankung	LE-Phänomen (in %)	ANF (in %)
Lupus erythematodes visceralis	70–70	etwa 100
Hydralazin-Erkrankung	1–7	etwa 100
Lupus erythematodes discoides	6–12	bis 50
Rheumatoidarthritis	etwa 20	10–30 (–60)
M. Sjögren		
mit Arthritis	10	56
Sicca-Syndrom	30	88
M. Felty	vereinzelt	20–40
Sklerodermie	6–30	60–80
Dermatomyositis	selten	20–60
Periarteritis nodosa	selten	17
Chronisch-aggressive Hepatitis	2–16	30–50
Primäre biliäre Zirrhose	vereinzelt	23–30
Colitis ulcerosa	3	25–44
Lepra	10–30	30
Tuberkulose	vereinzelt	bis 47
Myasthenia gravis	selten	bis 53
Immunhämolytische Anämien	0	39
Asbestose	0	28
Chronische Bronchitis	0	19
Maligne Tumoren	vereinzelt	18
Endogene Uveitiden	vereinzelt	10–48
Gesunde Männer	0	9
Frauen	0	13
20–40 Jahre	0	3,5
60–80 Jahre	0	19

Abb. 2 (23 - S. 172)

dings nie hoch war (2, 7, 11, 23, 42) (Abb. 3 (7)).
Bekannt ist ferner das Auftreten von ANA nach Einnahme bestimmter Medikamente, wie Procainamid, Hydralazin, D-Penicillamin, Isoniazid, Phenylhydantoin und alpha-Methyl-Dopa. Dabei treten häufig auch Symptome auf, die einen LED weitgehend imitieren können (8, 17, 42, 43, 47) Abb. 4 (47) und 5 (8).
Im Einzelfall ist die Bestimmung des Titers der ANA für eine Differenzierung der rheumatischen Erkrankungen unzureichend (Abb. 6 (42).
Die Zuordnung der ANA zu den verschiedenen Immunglobulin-Klassen und Subklassen ermöglicht eine weitere Differenzierung. So fand man bei Patienten mit LED und Sklerodermie ANA, die vorwiegend zur IgG-Klasse und zu den Subklassen vom Typ IgG_1 und IgG_3 gehören. Bei Patienten mit chronischer Polyarthritis und bei gesunden Personen findet man hingegen ANA der Klassen IgM und IgA. ANA vom Typ IgG werden bei etwa 50% der Patienten mit LED und procainamidinduziertem Lupus-Syndrom nachgewiesen, im Gegensatz zu nur 5% bei Patienten mit chronischer Polyarthritis. Die Aussagekraft dieser Bestimmungen wird jedoch bei den Patienten vermindert, die zugleich 2 oder mehrere Immunglobulin-Klassen der ANA aufweisen.

Diagnostisch aufschlußreicher als die Klassenzugehörigkeit scheinen die Bindungsmuster der ANA zu sein. Das unterschiedliche Bindungsmuster läßt sich durch das Vorkommen von ANA gegen verschiedene Zellkernstrukturen erklären.

TABLEAU I. -- **Facteurs anti-nucléaires décelés par immunofluorescence. Résultats obtenus chez 255 sujets sains.**

Ages	Sexe	Sujets etudies	Résultats positifs		Titres			
			Nombre	%	< 1/10	≥ 1/10 < 1/50	≥ 1/50 < 1/100	> 1 100
20-40 ans	M	40	0					
	F	41	2	5 %	2	0	0	0
40-60 ans	M	43	2	5 %	2	0	0	0
	F	42	2	5 %	1	1	0	0
60-80 ans	M	30	4	13 %	3	1	0	0
	F	44	10	23 %	4	6	0	0
> 80 ans	M	6	3	50 %	0	2	1	0
	F	8	4	50 %	0	2	2	0

Abb. 3 (7) - ANA-Nachweis bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersstufen

Therapeutische Kategorien und pharmakologische Kurznamen	Handelsbezeichnungen	Schriftum	Ungefähre Inzidenz lupogener Effekte	
			serologisch	klinisch
Antihypertensiva				
Hydralazin	Nepresol® u. a.	8, 9, 11, 21, 47, 53, 54, 61, 78, 79, 106, 108, 111, 117, 135, 148, 149, 158, 159, 161, 171, 172 183, 188, 189, 206 u. a.	+++	+
Methyldopa	Presinol® u. a.	95, 103, 116, 160, 185 u. a.	+	∅
Antiarrhythmika				
Procainamid	Novocamid® u. a.	16, 18, 19, 20, 31, 32, 33, 36, 52, 67, 72, 75, 81, 82, 87, 94, 98, 109, 122, 126, 127, 128, 129, 139, 140, 141, 145, 150, 152, 156, 178, 184, 195, 196, 214 u. a.	+++	+
Chinidin	Chinidinum®	17, 68, 73: S. 395, 125, 139, 207, 217 u. a.	(+)	(+)
Antiepileptika				
Phenytoin	Zentropil® u. a.	24, 62, 119, 139, 170, 176, 191, 197, 201, u. a.	ungenügend untersucht	+
Mephenytoin	Mesantoin® u. a.	24, 69, 70, 119, 137, 176 u. a.		
Ethosuximidum	Pyknolepsinum® u. a.	12, 57, 62, 69, 92, 138, 146, 191, 202 u. a.		
Trimethadion	Tridione® u. a.	24, 119, 135, 186, 191, 201, 212 u. a.	ungenügend untersucht	(+)
Carbamazepin	Tegretal® u. a.	28, 63, 198		
Primidon	Mylepsinum® u. a.	1, 70 u. a.		
Phenacemid	Binuride® u. a.	71		
Psychopharmaka				
Chlorpromazin und andere Phenothiazine	Megaphen® u. a.	7, 15, 25, 73, 80, 166, 187, 209 u. a. 85 u. a	++	(+)
Diuretika				
Isoxazolderivate	Rimifon® u. a.	3, 4, 29, 44, 55, 63, 64, 75, 86, 90, 91, 93, 114, 130, 134, 135, 139, 155, 218, u. a.	+	(+)
Penicillamin	Metalcaptase® u. a.	38, 62, 63, 86, 78, 101, 107, 154, 179 u. a.	+	(+)
Levodopa	Brocadopa® u. a.	110	+	∅

Abb. 4 (47) - Praktisch wichtige lupogene Pharmaka

Antihypertonika	
Hydralazin	[1, 23, 25, 32, 46, 48, 58, 71, 72, 79, 87, 93, 96, 98, 108]
Reserpin	[58]
α-Methyldopa	[95]
Guanoxan	[16]
Antiarrhythmika	
Procainamid	[1, 8, 14, 22, 30, 36, 41, 54, 56, 57, 67, 76, 94, 102]
Practolol	[7, 84]
Antikonvulsiva	
Diphenylhydantoin	[1, 9, 28, 52, 58, 85, 88, 109]
Mephenytoin	[9, 28, 52, 58, 61, 69, 88]
Trimethadion	[9, 52, 58, 109]
Primidon	[28]
Carbamazepin	[99]
Ethosuximid	[62]
Phenobarbital	[58, 109]
Antiinfektiöse Mittel	
Isoniazid	[12, 20, 26, 58,.105, 110]
p-Aminosalicylsäure	[12, 58, 110]
Streptomycin	[82]
Penicillin	[40, 59, 69, 77, 107]
Tetracycline	[27, 101]
Sulfonamide	[3, 40, 49, 51, 86]
Griseofulvin	[4]
Thyreostatika	
Methylthiouracil	[106]
Propylthiouracil	[6, 11]
Methimazol	[60]
Verschiedene	
Chlorpromazin	[10, 31, 35, 97]
Venopyronum®	[64, 66, 73, 92]
D-Penicillamin	[18, 19, 45]
Orale Kontrazeptiva	[17, 80, 91]
Goldsalze	[39, 55, 58]
Zytostatika	[33]
Benzodiazepin	[90]
Phenylbutazon	[75]
Methysergid	[83]

Tabelle 1. Zusammenstellung der Medikamente, nach deren Anwendung ein Lupus-erythematodes-disseminatus-ähnliches Syndrom beschrieben wurde

Abb. 5 (8)

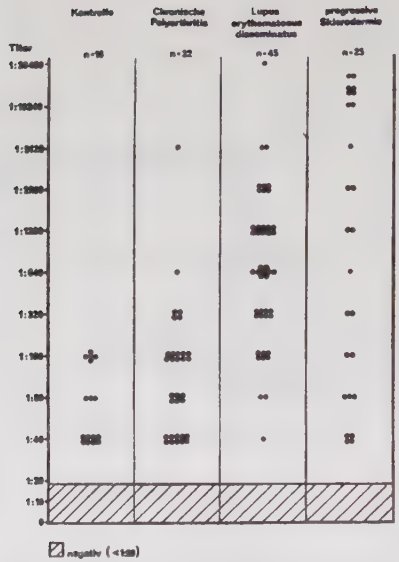


Abb. 1. Titerwerte der antinukleären Antikörper bei Lupus erythematosus disseminatus, der progressiven Sklerodermie, der chronischen Polyarthritis und klinisch gesunden Trägern antinukleärer Antikörper, gemessen mit der indirekten Immunfluoreszenzmethode unter Verwendung eines Anti-Human-Ig-Serums.

Abb. 6 (42)

Man kann folgende Bindungsmuster in der Kernfluoreszenz unterscheiden: homogen,fleckförmig (speckled),ringförmig und nukleolär (7, 42) (Abb. 7 (42)).

Abb. 7 (42)

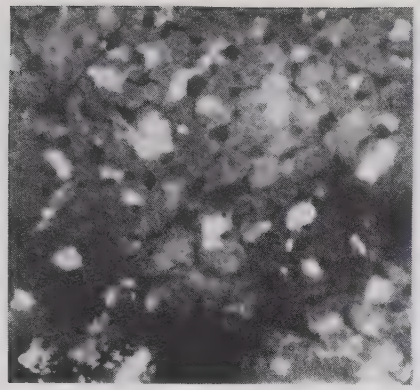


Abb. 8 - Pos. ANA-Nachweis

Homog.Bind.muster

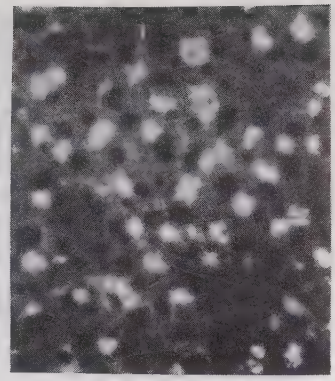


Abb. 9 - Pos. ANA-Nachweis. Fleckförmiges Bind.-muster

Das homogene Bindungsmuster wird vorwiegend durch Antikörper gegen Desoxyribonucleoproteine hervorgerufen. Es ist beim LED, bei der chronischen Polyarthritis, der chronischen aggressiven Hepatitis, bei anderen Autoimmun-Erkrankungen und auch bei klinisch gesunden Personen anzutreffen. Antikörper gegen Nucleoproteine, die in physiologischer Kochsalzlösung löslich und gegen Desoxyribonuclease, Ribonuclease sowie gegen Pepsinabbau resistent sind, weisen fleckförmige Kernfluoreszenz auf. Sie sind in hohen Titerwerten typisch für die Mixed connective tissue disease (MCTD), den LED und die progressive Sklerodermie. Das ringförmige Muster wird durch Antikörper gegen Desoxyribonucleinsäure bestimmt und kann vor allem bei aktiven Formen des LED beobachtet werden. Bei dem nucleolären Bindungsmuster findet man ANA gegen Ribonucleinsäure (RNS).

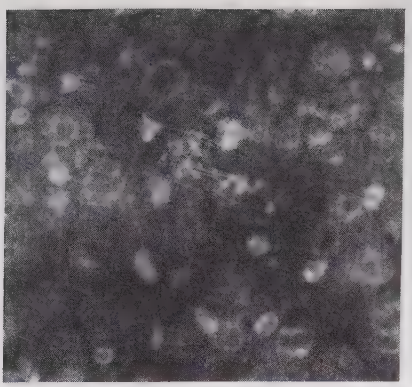


Abb. 10 - Pos. ANA-Nachweis Ringförmiges Bind.-muster

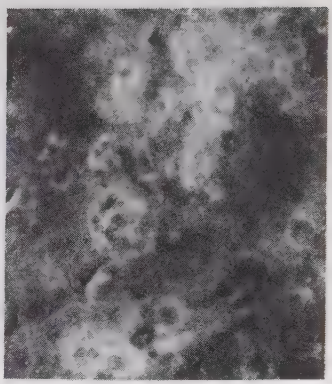


Abb. 11 - Pos.ANA-Nachweis Nukleoläres Bind.-muster

Hochtitrig wird dieses Muster bei der progressiven Sklerodermie beobachtet. Es kann aber auch beim LED und bei chronischer Polyarthritis festgestellt werden, allerdings nur ausnahmsweise und in niedrigen Titern. Nicht selten werden verschiedene Bindungsmuster untereinander beobachtet, was wiederum die Aussagekraft über die Zugehörigkeit zu einer rheumatischen Erkrankung erschwert. (42)

Häufig findet man in Seren von Patienten mit chronischer Polyarthritis granulozytenspezifische antinucleäre Antikörper. Auch diese sind nicht spezifisch für die chronische Polyarthritis.

Anti-DNS-Antikörper sind weitgehend spezifisch für den LED. Man findet sie aber auch bei Patienten mit chronischer Polyarthritis und progressiver Sklerodermie.

Ein weiterer ANA ist das sogenannte extrahierbare nucleäre

Fluoreszenzmuster beim Nachweis antinukleärer Faktoren

	Typ	Antigen	Bemerkungen
	peripher	DNS (lösl. Nukleoprotein)	fast spezifisch für LEV (vor allem bei schwereren Verlaufsformen), gelegentlich bei Sklerodermie und RA
	homogen	Nukleoprotein	häufigster Typ. LEV, aber auch Lupus erythematodes discoides, anderen Bindegewebserkrankungen, gelegentlich bei Tumoren und verschiedenen Dermatosen
	fädig	Sm- und RNA-Antigen	vor allem LEV, gelegentlich bei Sklerodermie
	getüpfelt		Sklerodermie, CREST-Syndrom, seltener bei LEV und Dermatomyositis
	nukleolär	7S-RNS	fast ausschließlich bei Sklerodermie; selten bei LEV, Dermatomyositis, RA.
	Granulozyten-fluoreszenz		vor allem bei RA; seltener LEV, insbesondere arzneimittelbedingtem LEV und Sklerodermie

Abb. 12 (23 - S. 170)

Tab. 2. Charakteristische Befunde bei der Differenzierung antinukleärer Antikörper (»Differenzierungsmuster«)

Kriterien	Lupus erythematosus disseminatus	progressive Sklerodermie	»mixed connective tissue disease«	chronische Polyarthritis	gesunde ANA-Träger
Titer der antinukleären Antikörper	hoch	hoch	hoch	mäßig	niedrig
Immunglobulinklassen der antinukleären Antikörper	vorwiegend IgG, häufig IgE	vorwiegend IgG	vorwiegend IgG	häufig IgM, selten IgE	häufig IgM
charakteristisches Fluoreszenzmuster der Kerne	periphere Fluoreszenz	nukleoläre Fluoreszenz	gesprenkelte Fluoreszenz	homogene oder gesprenkelte Fluoreszenz	homogene oder gesprenkelte Fluoreszenz
charakteristische Kernantikörper	Antikörper gegen native DNS	Antikörper gegen Uracil-Basen der RNS	Antikörper gegen ribonuclease-empfindliche extrahierbare Kernantigene	granulozyten-spezifische Antikörper	∅
C3-Bindung	stark	stark	mäßig bis stark	keine bis schwach	∅

Abb. 13 (42)

Antigen (ENA). Es ist charakteristisch für die Mixed connective tissue disease (MCTD). Dabei handelt es sich um ANA gegen extrahierbare Kernbestandteile, die mit Ribonuclease abgebaut und mittels einer Hämagglutinationsreaktion nachgewiesen werden können. Weiterhin ist die Komple-

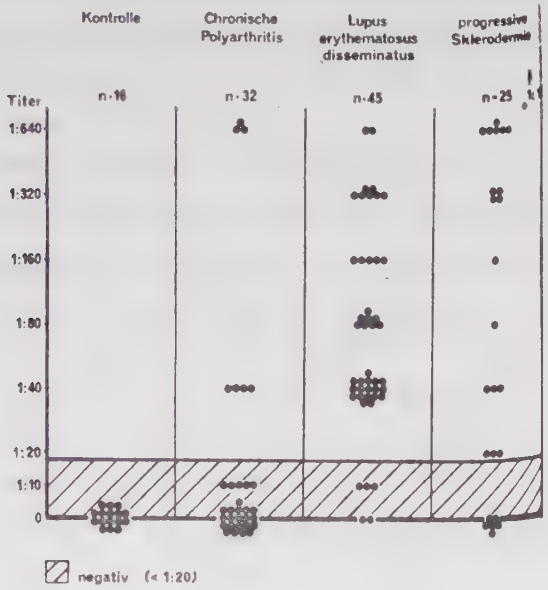
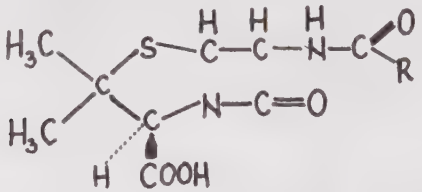


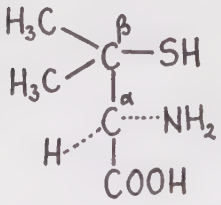
Abb. 14 (42) - Bindung von C 3 an ANA bei Pat. mit LED, Sklerodermie und cP sowie klinisch gesunden Probanden mit ANA

mentbindung der ANA zu erwähnen. Für den Nachweis von ANA wird ein mit Fluoresceinisothiocyanat markiertes Antiserum gegen Humanimmunglobulin und für den Nachweis der Komplementkomponente C 3 ein mit Rhodaminisothiocyanat markiertes spezifisches Antiserum verwendet. Die Bindung von ANA an die C 3-Komplementkomponente findet sich besonders bei Patienten mit LED und progredienter Sklerodermie. Die Subklassen IgG 1 und IgG_3 fixieren am stärksten das Komplement. (42)

D-Penicillamin (D-Beta-Dimethylcystein oder D-beta-Mercaptovalin) ist ein Baustein innerhalb des Penicillinmoleküls (vgl. die chemischen Formeln aus Abb. 15). Es besitzt



Penicillin, allgemeine Formel



D-Penicillamin

Abb. 15

jedoch keine antibiotische Aktivität und hat eigene pharmakodynamische Eigenschaften (Metalcaptase-Report der Firma Heyl und Knoll). Aufgrund seiner chelatbildenden Wirkung mit Schwermetallen wurde D-Penicillamin erstmals zur Behandlung der pathologischen Anhäufung von Kupfer bei Patienten mit Morbus Wilson angewendet. (54).Seit damals ist es das Mittel der Wahl bei der Behandlung des Morbus Wilson, wo es als Dauertherapeutikum in hoher Dosierung verwendet wird (Metalcaptase-Report). 1958 wurde D-Penicillamin von Dresner und Thrombley an Patienten mit rheumatoider Arthritis verabreicht, und die Autoren berichteten 1960, daß dieses Medikament in der Lage sei, den Makroglobulin-Rheumafaktor auszuschalten. Daher könne das Medikament einen positiven Waaler-Rose-Test in einen negativen umwandeln oder seinen Titer herabsetzen. Die Autoren erkannten jedoch noch nicht den Wert des Medikamentes in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Die Ehre für Voraussicht und Beharrlichkeit gebührt Dr. J.A. Jaffe, der nahezu allein fortfuhr, das Arzneimittel anzuwenden, und der der Fachwelt seine Beobachtungen mitteilte, daß bei fortdauernder Behandlung die Krankheit zurückgehe. Die Beobachtungen von Jaffe blieben viele Jahre unbeachtet. 1973 wurde über den ersten kontrollierten klinischen Versuch von einer Multicentergruppe unter der Leitung von Dr. Hugh, Lyle der Fa. Dista berichtet, in dem das von Penicillin abgeleitete halbsynthetische Penicillamin zur Anwendung kam. 1974 anläßlich des Symposiums der Royal

Society of Medicine in London wurde über den zweiten kontrollierten Multicenterversuch berichtet, bei dem vollsynthetisches Penicillamin zur Anwendung kam. Auch dieser zweite Versuch bestätigte die Ergebnisse des ersten und zeigte, daß kleinere Dosen wirksam sind und mit weitaus geringerer Wahrscheinlichkeit nachteilige Reaktionen verursachen. Seit damals findet das D-Penicillamin verbreitete Anwendung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (54).

Durch Arzneimittel können ganz allgemein "rheumatische" Syndrome hervorgerufen werden, und zwar: allergische Arthritiden, Reflexdystrophie, ANA-Syndrome (Lupus-erythematodes-like-Syndrome), das Pseudo-LE-Syndrom, Syndrome im Rahmen des Hypercortisonismus und des Cortison-Entzuges (43).

Das arzneimittelinduzierte Lupus-erythematodes-ähnliche Syndrom ist durch antinucleäre Serumfaktoren gekennzeichnet, die aber häufiger monosymptomatisch und klinisch latent auftreten. Sie werden als unspezifische Nucleoprotein-Antikörper vorwiegend im Antiglobulinkonsumptionstest erfaßt, während spezifische DNS-Antikörper seltener und gegen native DNS nur dem genuinen systemischen Lupus erythematodes eigen sind. Selten manifestiert sich das arzneimittelinduzierte LE-like-Syndrom klinisch. Man kann dann eine pararheumatische Polyarthritis mit Fieber und Hauterscheinungen gelegentlich mit Serositis und Arteriitis oder Lupus-Nephritis antreffen. Es ist reversibel (43).

Es ergibt sich somit ein Unterschied zwischen einem klinisch latenten antinucleären Antikörpersyndrom und einem Lupus erythematodes-ähnlichen Syndrom, die beide durch Arzneimittel induziert werden können. Davon muß aber das Pseudo-LE-Syndrom abgegrenzt werden. Dieses ist durch antimitochondriale Antikörper bei Fehlen von antinucleären Antikörpern gekennzeichnet. Antimitochondriale Antikörper (AMA) sind Antikörper gegen verschiedene zytoplasmatische Bestandteile. In den meisten Fällen konnte das Venenmittel Venopyron, bzw. die Substanz Phenopyrazon dafür verantwortlich gemacht werden. (14, 41, 43, 48, 51).

1974 ist erstmals über das Auftreten von ANA unter D-Penicillamin-Therapie berichtet worden. (18, 19, 43).

Die Häufigkeit des Auftretens von ANA unter D-Penicillamin wurde mit nahezu 50% aller mit dieser Substanz behandelten Fälle chronischer Polyarthritis und chronischer Hepatitis angegeben. Glücklicherweise handelte es sich in den meisten Fällen nur um einen serologischen "Nebenbefund" mit anscheinend keiner, prognostisch aber immer dubiös bleibender klinischer Relevanz (43). Es ist immer noch unbekannt, welche Konsequenz bei dem Auftreten von ANA unter einer D-Penicillamin-Therapie zu ziehen ist. In letzter Zeit wurde vermehrt über eine D-Penicillamin-induzierte Myasthenie bei rheumatoider Arthritis (12, 50) und über das Auftreten eines Pemphygus unter einer D-Penicillamin-Therapie (1, 27) berichtet. Beide Erkrankungen zählen gewissermaßen zu den Autoimmunerkrankungen, und

bei beiden Erkrankungen können ANA nachgewiesen werden. Vermutet wird bei der Myasthenia gravis ein Autoimmunprozeß im Zusammenhang mit Thymushyperplasie, und dabei sind auch Autoantikörper gegen Acethyl-Cholinrezeptoren gefunden worden (26). Beim Pemphygus wird einerseits eine Viruskrankheit, andererseits eine Autoimmun- bzw. Autoaggressionskrankheit als Ursache angenommen. Die Akantholyse stellt einen durch Autoantikörper gesteuerten immunologischen Prozeß im Sinne einer Überempfindlichkeit gegen die eigene Haut dar (46). Beide Erkrankungen sind ernste Komplikationen, die unter einer D-Penicillamin-Therapie auftreten können. Ihre Prognose ist weitaus schlechter als die der Immunkomplexnephritis, die ebenfalls als Komplikation bei einer D-Penicillamin-Therapie beobachtet werden kann. Eine weitere Komplikation ist die Penicillamin-induzierte Polymyositis, die sehr fulminant verläuft, sogar manchmal tödlich (3, 38).

Unter diesen Gesichtspunkten wurde das Auftreten von ANA unter einer D-Penicillamin-Behandlung bei rheumatoider Arthritis in zwei retrospektiven Untersuchungen analysiert.

II. Methodik

I. Untersuchungsgruppe

Stationäre Patientinnen in einem Rheumakrankenhaus, bei denen sich zwischen 1975 und 1977 ANA gefunden hatten, sind daraufhin überprüft worden, ob sie eine rheumatoide Arthritis hatten und ob diese mit D-Penicillamin behandelt wurde. Dabei ist folgendes ausgewertet worden:

1.) Das Alter der Patientinnen beim Nachweis der ANA.
Da schon bei gesunden Frauen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr in etwa 23% ANA gegenüber 5% zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr nachweisbar sind (7), wurde für die in diese Untersuchungsgruppe aufgenommenen Patientinnen die Altershöchstgrenze auf das 60. Lebensjahr gesetzt. Obwohl bei Frauen ANA etwas häufiger zu finden sind als bei Männern (7), sind bloß deshalb Patientinnen in der Studie berücksichtigt worden, weil die rheumatoide Arthritis bei Frauen gegenüber Männern im Verhältnis 3:1 auftritt.

2.) Die rheumatologische Diagnose.
Die rheumatoide Arthritis wurde nach den Kriterien der American Rheumatism Association (A.R.A.-Kriterien) gesichert und es wurde bewertet, ob sie seropositiv oder seronegativ war. Dabei ist die Differentialdiagnose zu den typischen Kollagenerkrankungen (Lupus erythematodes disseminatus, Sklerodermie, Panarteriitis nodosa, Dermatomyositis) berücksichtigt worden.

3.) Die Dosierung des D-Penicillamin.

Eine besondere Analyse erfuhren die Patientinnen mit rheumatoider Arthritis, bei denen eine D-Penicillamin-Therapie durchgeführt worden war (N = 52). Es wurde die Erhaltungs- und die Maximaldosis des D-Penicillamin ermittelt.

4.) Das Verhalten der ANA bei den unter Punkt 3.) angeführten Patientinnen (N = 52) vor, während und nach der D-Penicillamin-Therapie.

Analysiert wurden Titerhöhe, Immunglobulinklassen, Komplementbindung und Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA. Als positiv galt der Nachweis von ANA in mindestens einer Immunglobulinklasse bei einer Titerhöhe von mindestens 1:10.

5.) Die Behandlungsdauer der D-Penicillamin-Therapie.

6.) Die Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis.

II. Untersuchungsgruppe

In dieser II. Untersuchungsgruppe wurden alle in einem Rheumakrankenhaus stationär aufgenommenen Patienten dahingehend untersucht, ob sie eine rheumatoide Arthritis hatten und ob bei ihnen 1977 eine D-Penicillamin-Therapie durchgeführt worden war. Dabei ist auf folgendes geachtet worden:

1.) Geschlecht.

2.) Alter.

3.) Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis.

4.) Nachweis bzw. das Fehlen des Rheumafaktors.

5.) Das Verhalten der ANA vor und während der Behandlung mit D-Penicillamin (siehe auch Punkt 4.) der I. Untersuchungsgruppe).

6.) Die Dosierung des D-Penicillamin (Erhaltungs- und Maximaldosis) sowie die Behandlungsdauer.

7.) Das Vorliegen von Erkrankungen, in deren Verlauf ANA nachgewiesen werden können (23), in der Anamnese und während der Behandlung mit D-Penicillamin.

8.) Anamnestische Angabe über Medikamente, von denen bekannt ist, daß sie das Auftreten von ANA induzieren können (8, 47).

9.) Die entzündliche Aktivität der rheumatoiden Arthritis vor und während der D-Penicillamin-Therapie.
Diese ist durch einen klinikinternen Aktivitätsindex ausgedrückt worden (13). Berücksichtigt wurde in dieser Untersuchungsgruppe nur der klinische und humorale Aktivitätsindex. Die Ziffer 0 steht für keine nachweisbare Aktivität und die Ziffer 8 für die höchste Aktivität. Durch den Zusammenschluß des klinischen und humoralen Aktivitätsindexes wurde eine zweistellige Zahl erhalten, wobei die erste Zahl die klinische Aktivität und die zweite Zahl die humorale Aktivität ausdrückt.

10.) Die Immunglobuline (Konzentration und Immunglobulinklasse)vor und während der D-Penicillamin-Therapie.

Es sind folgende laborchemischen Parameter untersucht worden:

- Die BSG mit der Methode nach Westergreen (Normalwert in der 1. Stunde bis zu 10 mm).
- Eisen und Kupfer photometrisch gemessen (Normalwert für Fe = 60 - 150 µg/dl, für Cu = 80 - 160 µg/dl).
- Das c-reaktive Protein (CRP), mit der semiquantitativen Kapillarpräzipitationsmethode nach Anderson und Mc Carty. Beim CRP handelt es sich um ein Protein, das mit dem c-Polysaccharid aus Pneumokokken bei akuten entzündlichen Vorgängen reagiert. Injiziert man Kaninchen CRP, so können Kaninchen-spezifische CRP-Antikörper nachgewiesen werden. Diese stellen das CRP-Antiserum dar. Das CRP-Antiserum wird mit dem Patientenserum zusammengebracht. Beim Vorhandensein von CRP im Patientenserum kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die mittels Präzipitation nachgewiesen wird. Die Höhe des Niederschlags wird gemessen und dadurch ist eine semiquantitative Bestimmung möglich (29, S. 109 - 110).
- Die Rheumafaktoren mit dem Latex-Fixations-Test (LFT) und dem Rheumaton-Test auf Einmalobjektträgerkärtchen.
  Rheumafaktoren verhalten sich wie Antikörper gegen Gamma-Globuline (IgG), die als Antigen wirken. Werden Gamma-Globuline an spezielle Träger (Latexpartikel beim LFT und Hammelerythrozyten beim Waaler-Rose-Test) angelagert, so wird die Antigen-Antikörperreaktion des Rheuma-

faktors - wenn er im Patientenserum vorhanden ist - mit dem Gamma-Globulin als Agglutination sichtbar. Mit Serumverdünnungen können Titerstufen ermittelt werden. Die Latexteste sind weniger spezifisch und empfindlich als Teste, bei denen Erythrozyten als Trägerpartikel verwendet werden. Bei der Beurteilung, ob eine rheumatoide Arthritis seropositiv oder seronegativ ist, wurde wegen der höheren Spezifität der Waaler-Rose-Test berücksichtigt.

- Die ANA mit der indirekten Immunfluoreszenzmethode auf Gefrierschnitten von Mäuse-Leber, -Magen und -Niere. Als Antigene dienen Kerne verschiedenster Organe sowie auch unterschiedlicher Spezies, da diese Antikörper weder organ- noch speziesspezifisch sind. Diese Methode erlaubt den Nachweis der Kernantikörper auch in geringer Konzentration und zusätzlich die Bestimmung ihrer Titerwerte durch Benutzung von Serumverdünnungen. Das Patientenserum wird mit gepufferter Kochsalzlösung in verschiedenen Titerstufen verdünnt. Die Serumverdünnungen werden 30 Minuten mit den auf Objektträgern montierten Gefrierschnitten von Mäuse-Leber, - Magen und -Niere inkubiert. Danach erfolgt für 30 Minuten eine weitere Inkubation der Schnitte mit markierten Antiseren Anti-Ig-Gesamt, Anti-IgG, Anti-IgM, Anti-IgA und Anti-C 3 c. Die markierten Antiseren (Antikörper gegen Human-Immunglobuline und gegen Komplement) werden vorher mit einer standardisierten Menge Fluorescein-isothiocyanat konjugiert. Sind nun im

Patientenserum Antikörper gegen Zellkernbestandteile vorhanden, kommt es zu einer Antigen-Antikörperreaktion, die mittels der Fluoreszenz nachgewiesen wird. Durch die Verwendung von Antiseren der verschiedenen Immunglobulinklassen ist eine Zuordnung dieser Antikörper (also der ANA) zu den verschiedenen Immunglobulinklassen möglich. Mit dem Antiserum Anti-C 3 c kann eine Komplementbindung nachgewiesen werden. Befinden sich keine ANA im Patientenserum, kommt es auch zu keiner Antigen-Antikörper-Reaktion, die Fluoreszenz bleibt negativ.

- Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA mit der Crithidia lucillae-Methode.
  Crithidia-lucillae ist eine Hemoflagellate, die in ihrem Geiselorgan native Doppelstrang-DNA besitzt. Die Hemoflagellate wird 30 Min. mit Patientenserum und dann 30 Min. mit konjugiertem Fluoresceinisothiocyanat inkubiert. Beim Vorliegen von Antikörpern gegen native Doppelstrang-DNA im Patientenserum kommt es zu einer Antigen-Antikörperreaktion, die mittels Fluoreszenz nachgewiesen werden kann.
- Quantitative Bestimmung der Immunglobuline mit der radialen Immundiffusion (RID).
  Dazu werden Immundiffusionsplatten verwendet, die eine Agargelschicht mit einem spezifischen Antiserum enthalten. In diese Gelschicht sind kreisförmige Löcher eingestanzt. Jedes Loch dieser gebrauchsfertigen Platte dient als Auftragstelle für das antigenhaltige Unter-

suchungsmaterial (Serum, Liquor, Urin oder eine andere Körperflüssigkeit). Das Untersuchungsmaterial (Serum) wird mit Kapillaren in die Löcher eingefüllt. Das Antigen diffundiert radial in die Gelschicht und bildet beim Zusammentreffen mit seinem korrespondierenden Antikörper ein ringförmiges Präzipitat, dessen Lage und Größe sich nach beendeter Diffusion nicht mehr verändern. Die Fläche des Präzipitatkreises (gemessen wird nur der Durchmesser) ist der Antigen-Konzentration direkt proportional. Durch gleichzeitiges Mitführen von Standardpräparaten oder Kontrollproben ist die Angabe der Konzentration in mg/100 ml oder bei den Immunglobulinen auch in internationalen Einheiten (I.E.)/ml möglich. Für die Auswertung stehen Tabellen zur Verfügung. Daneben ist die Erstellung laboreigener Bezugskurven möglich. Die Normbereiche liegen für: IgG = 800 bis 1800 mg%, IgM bei Männern = 60 bis 250 mg%, IgM bei Frauen = 70 bis 280 mg%, IgA = 90 bis 450 mg%.

Die Ergebnisse der II. Untersuchungsgruppe sind mit statistischen Testverfahren geprüft worden. Dabei wird nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung entschieden, ob die vorliegenden Daten eine Hypothese bestätigen oder nicht. Anders ausgedrückt, prüfen die statistischen Testverfahren, ob die Hypothese zur Erklärung eines vorliegenden Datenmaterials notwendig ist, oder ob sich die Daten auch durch zufallsbedingte Abweichungen erklären lassen (16, 22).

Die Hypothese H_1 - statistisch auch als Alternativhypothese bezeichnet - für die II. Untersuchungsgruppe lautet: D-Penicillamin induziert das Auftreten von ANA.

Im Gegensatz zur Hypothese H_1 lautet die H_o -Hypothese - statistisch Nullhypothese genannt (sie verneint immer die Hypothese H_1): D-Penicillamin induziert das Auftreten von ANA nicht.

Die Unabhängigkeit der beiden auftretenden Ereignisse - Titer der ANA gleichgeblieben und Titer der ANA angestiegen - wurde durch die Benutzung der Vierfeldertafel mit dem Chiquadrat (X^2)-Test geprüft. Der Vierfeldertafel liegt das Prinzip des Multiplikationssatzes zugrunde (die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten zweier unabhängiger Ereignisse ergibt sich als Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten der Ereignisse: $P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$ (16, 22). Die Ergebnisse des Chiquadrat-Testes sind mit Hilfe eines Computers bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha = 0{,}05$) errechnet worden. Wenn X^2 gleich oder größer als $X^2_{\alpha, f=1}$ (= Irrtumswahrscheinlichkeit, $_f$ = Freiheitsgrad) ist, wird die Nullhypothese H_o verworfen (16, 22). X^2_α als kritischer Punkt bezeichnet, ist tabelliert und kann in den Geigy-Tabellen (9) abgelesen werden (22).

Da mit diesem statistischen Verfahren lediglich Unterschiede aufgedeckt werden sollten, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ gewählt (dabei wird zugelassen,

bei 20 Tests die Nullhypothese einmal fälschlicherweise zu widerlegen)(22). Sie reicht im medizinischen Bereich bei retrospektiven Untersuchungen aus.

Wenn die Nullhypothese angenommen wird, bedeutet dies keineswegs, daß sich die Alternativhypothese als unrichtig erwiesen hätte, es bedeutet lediglich, daß die vorhandenen Daten nicht ausreichen, um die Alternativhypothese statistisch zu sichern. Wenn die Alternativhypothese aber angenommen wird, bedeutet dies nicht den endgültigen Beweis, denn sie ist ja nur unter dem Vorbehalt der Irrtumswahrscheinlichkeit angenommen worden.

III. Eigene Untersuchung

I. Untersuchungsgruppe:

Bei den 121 Patientinnen dieser Untersuchungsgruppe wurden zwischen 1975 und 1977 ANA nachgewiesen. Das mittlere Lebensalter betrug 32 ± 10 Jahre, die jüngste Patientin war 18 Jahre und die älteste 58 Jahre alt. Das Alter der meisten Patientinnen lag zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, dem Hauptmanifestationsalter der rheumatoiden Arthritis. Bei diesen Patientinnen, die antinukleäre Antikörper aufwiesen, fanden sich die unten angeführten rheumatischen Erkrankungen:

L. Z.	Rh.Erkrankung	Zahl der Beobachtungen	Rel.Häufigkeit in Prozent ausgedrückt
1.)	Seropos.rheumatoide Arthritis	76	63%
2.)	Seroneg.rheumatoide Arthritis	11	9%
3.)	DD:rheumatoide Arthritis - Kollagenose	18	15%
4.)	Kollagenose (klass.kollagene Bindegewebserkr.)	12	10%
5.)	Arthralgien unklarer Genese	4	3%

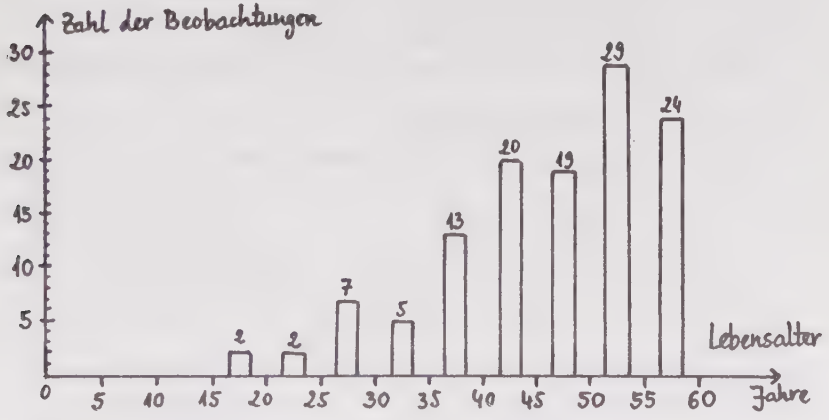


Abb. 16 - Altersverteilung bei 121 Patientinnen mit pos. ANA

Zu Punkt 3: - Wahrscheinlich handelt es sich hier um Übergangsformen zu den klassischen kollagenen Bindegewebserkrankungen.

Zu Punkt 4: - Als klassische kollagene Bindegewebserkran-

kungen im engeren Sinne sind der Lupus erythematodes disseminatus, die Sklerodermie und die Dermatomyositis gewertet worden.

Von den 121 Patientinnen hatten 87 eine rheumatoide Arthritis. Davon wurde bei 52 wegen der rheumatoiden Arthritis eine Behandlung mit D-Penicillamin durchgeführt. Als Indikation für eine D-Penicillamin-Therapie galt: eine nach den Kriterien der American Rheumatism Association (A.R.A.-Kriterien) hinreichend gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis und ein progredienter Verlauf der Erkrankung. Kontraindikationen für eine Behandlung mit D-Penicillamin waren: Nierenschädigung (akute chronische Nierenerkrankungen und Defektheilungen), Knochenmarkschäden (auch anamnestisch), sogenannte "Kollagenosen im engeren Sinne", Übergangsformen der rheumatoiden Arthritis in Kollagenosen, Penicillin-Allergie (insbesondere vom Soforttyp), Myasthenia gravis, Opticusschäden, akute interkurrente Erkrankungen, Cholestase, Operationen.

Um den Einfluß von D-Penicillamin auf die Induktion von ANA zu beurteilen, konnten nur die Patientinnen in die engere Studie aufgenommen werden, die mindestens zwei Bestimmungen von ANA hatten. Allerdings mußte eine ANA-Bestimmung vor Beginn der Therapie mit D-Penicillamin und eine Bestimmung während oder kurz nach der Therapie vorliegen (d.h. bis zu 6 Monaten nach Absetzen des Medikaments). Bei mehreren ANA-Bestimmungen wurden jeweils die

höchst angetroffenen Titerwerte berücksichtigt.

Nach diesen Auswahlkriterien (rheumatoide Arthritis mit D-Penicillamin behandelt und mindestens zwei ANA-Bestimmungen) konnte man bei 24 Patientinnen zwei Gruppen unterscheiden:

Gruppe A: 13 Patientinnen, die vor der Behandlung mit D-Penicillamin keine ANA aufwiesen (d.h. ANA negativ waren).

Gruppe B: 11 Patientinnen, die bereits vor der D-Penicillamin-Therapie positive ANA unterschiedlicher Titerhöhe aufwiesen. (Bei dieser Gruppe war die Behandlung mit D-Penicillamin bereits vor den ersten Veröffentlichungen über die Induktion von ANA durch D-Penicillamin eingeleitet worden!)

Gruppe A:

Das mittlere Lebensalter betrug 43 $\pm$ 9 Jahre, die mittlere Behandlungsdauer 42 $\pm$ 9 Wochen und die mittlere Erkrankungsdauer 9 $\pm$ 2 Jahre. Bei 9 Patientinnen waren während bzw. kurz nach der D-Penicillamin-Therapie ANA aufgetreten, bei 4 Patientinnen wurden weiterhin keine ANA nachgewiesen. Das Auftreten der ANA während bzw. kurz nach der Behandlung mit D-Penicillamin war unabhängig von der Krankheitsdauer (siehe Abb. 17). Es handelte sich hauptsächlich um ANA vom Typ IgG und IgA, zweimal war eine Komplementbindung nachweisbar (siehe Abb. 18). Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA traten nicht auf, allerdings erfolgte in drei Fällen keine Bestimmung der nativen Doppel-

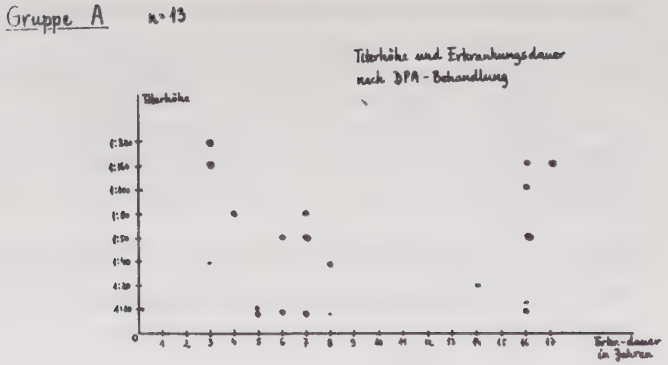


Abb. 17 - ANA: Titerstufen und Immunglobulinklassen sowie Komplementbindung nach D-Penicillamin-Therapie zeigen in Gruppe A (vor Therapiebeginn neg.) keine sichere Abhängigkeit zur Krankheitsdauer der rheumatoiden Arthritis.
Zeichenerklärung: jedes ● = eine Immunglobulinklasse bzw. Komplementbindung)

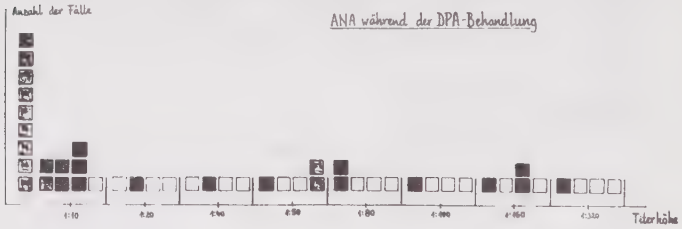


Abb. 18 - Häufigkeit der ANA in verschiedenen Titerstufen und Immunglobulinklassen vor und während der D-Penicillamin-Therapie.
Zeichenerklärung: - jedes ■ = Patient mit nachgewiesenen ANA
□ = kein Nachweis von ANA
- innerhalb der einzelnen Titerstufen von links IgG, IgM, IgA, Komplementbindung

strang -DNA. Bemerkenswert ist, daß in dieser Gruppe mit Zunahme der Behandlungsdauer (etwa ab der 48. Woche) zunehmend höhere ANA -Titer auftraten (siehe Abb. 19). Auch

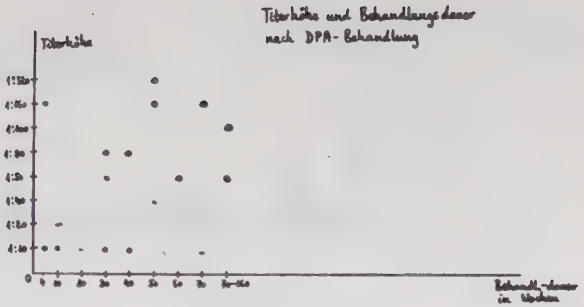


Abb. 19 - ANA: Titerstufen, Immunglobulinklassen und Komplementbindung nach D-Penicillamin-Therapie zur Dauer der Behandlung (Zeichenerklärung: jedes ● = eine Immunglobulinklasse bzw. Komplementbindung

ist bei einer höheren Dosierung (etwa bei 900 mg und höher) eine Zunahme des ANA-Titers zu verzeichnen.

Gruppe B:

Bei dieser Gruppe betrug das mittlere Lebensalter 44 ± 10 Jahre, die mittlere Behandlungsdauer mit D-Penicillamin 37 ± 8 Wochen und die mittlere Krankheitsdauer 9 ± 2 Jahre. Hier war unabhängig von Krankheits- und Behandlungsdauer ein Titeranstieg der ANA vom Typ IgG und IgM zu finden (Abb. 20, 21, 22, 23, 24, 25). In 4 Fällen war der Titer gleich hoch geblieben, in einem Fall war der Titer angestiegen, in 3 Fällen wurden die ANA negativ, bei 3 waren die Titer rückläufig, insbesondere die ANA vom Typ IgA. Die Komplementbindung änderte sich in keinem Fall, aber bei einer Patientin gelang der Nachweis von Antikörpern gegen native Doppelstrang-DNA, der zum Abbruch der D-Penicillamin-Behandlung führte. Kurze Zeit später war bei ihr

Abb. 20

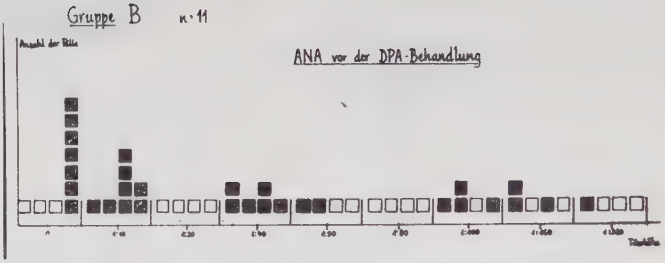


Abb. 21

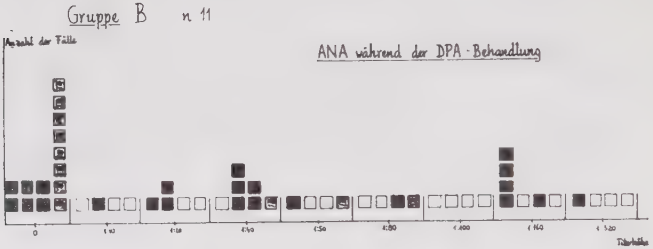


Abb. 20 und 21: Häufigkeit der ANA in den verschiedenen Titerstufen und Immunglobulinklassen (von links IgG, IgM, IgA, Komplementbindung) vor und während der D-Penicillamin-Therapie

ein Pemphigus aufgetreten. In beiden Gruppen ergaben sich klinisch keine Hinweise für eine Kollagenose.

Da in dieser ersten Untersuchungsgruppe die Fallzahl gering war, konnte keine statistische Testprüfung erfolgen. Deshalb ist eine zweite Gruppe untersucht worden, wobei das Verhalten der ANA aller Patienten mit rheumatoider Arthritis analysiert wurde, die mit D-Penicillamin behandelt worden waren.

Abb. 22

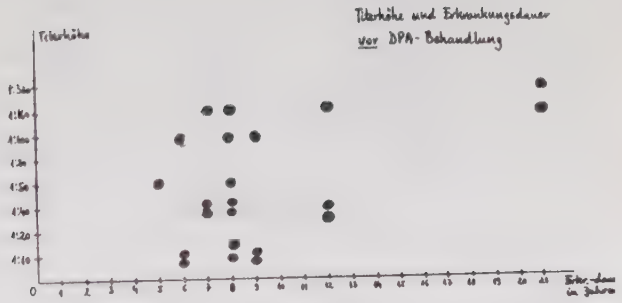


Abb. 23

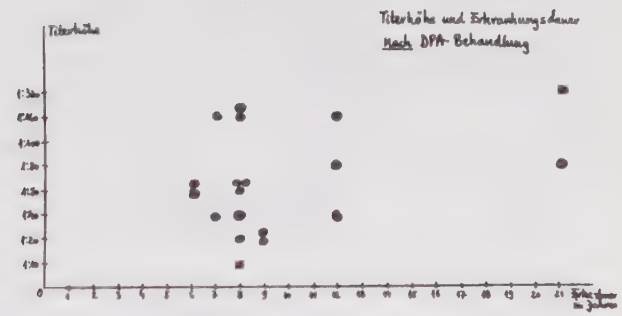


Abb. 22 und 23: - ANA Titerstufen, Immunglobulinklassen und Komplementbindung in Gruppe B (vor Therapiebeginn pos. ANA) zeigen vor und während der Behandlung mit D-Penicillamin keine sichere Abhängigkeit zur Krankheitsdauer der rheumatoiden Arthritis (Zeichenerklärung siehe Abb. 17)

II. Untersuchungsgruppe:

1977 wurden 80 stationäre Patienten in einem Rheumakrankenhaus, die eine rheumatoide Arthritis hatten, mit D-Penicillamin behandelt. Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis war durch die A.R.A.-Kriterien gesichert. Indikationen und

Abb. 24

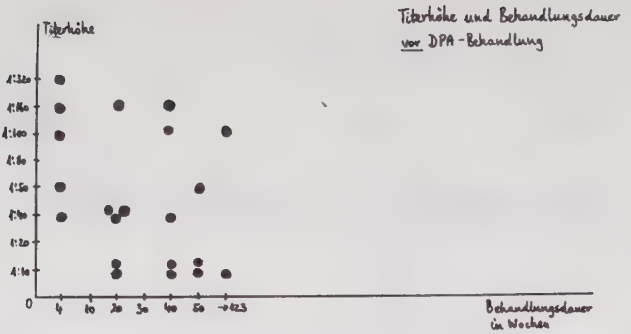


Abb. 25

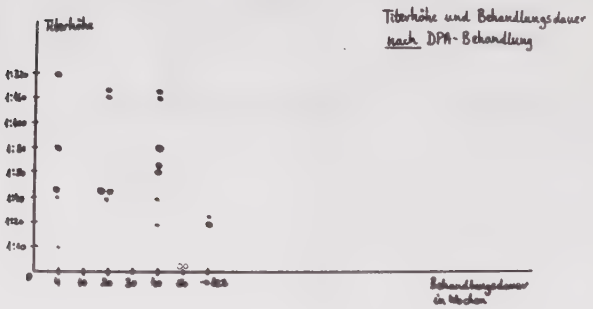


Abb. 24 und 25: - ANA Titerstufen, Immunglobulinklassen und Komplementbindung in Gruppe B (vor Therapiebeginn pos. ANA) zeigen vor und während der Behandlung mit D-Penicillamin keine sichere Abhängigkeit zur Dauer der Behandlung (Zeichenerklärung siehe Abb. 19)

Kontraindikationen der D-Penicillamin-Therapie stimmten mit denen der ersten Untersuchungsgruppe überein. Bei 53 von diesen 80 Patienten wurden mindestens zwei ANA-Bestimmungen durchgeführt,davon eine vor Beginn der D-Penicillamin-Therapie und die andere Bestimmung während der Behandlung mit D-Penicillamin, und bei letzteren ist das Verhalten der ANA genauer analysiert worden.

Das Krankengut setzte sich aus 45 Frauen (= 85%) und 8 Männern (= 15%) zusammen (Abb. 26). Der jüngste Patient war 22 Jahre alt und der älteste war 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten befand sich zwischen dem40. und 55. Lebensjahr, dem Hauptmanifestationsalter der rheumatoiden Arthritis (Abb. 27). Der Mittelwert betrug 51 Jahre und die Standardabweichung 13 Jahre. Bei den meisten mit D-Penicillamin behandelten Patienten war die rheumatoide Arthritis etwa 5 Jahre bekannt, die kürzeste Erkrankungsdauer betrug 1 Jahr und die längste 51 Jahre (Abb. 28). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 10 Jahren (10, 37) mit einer Standardabweichung von 11 Jahren (10, 98). Rheumafaktoren waren bei 35 Patienten (=66%) nachweisbar, bei 18 Patienten (= 34%) fehlten sie (Abb.29).

ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
♂ 8	15.1	: xxxxxxxxxxxxxxx
♀ 45	84.9	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>

Abb. 26 - Geschlechtsverteilung bei 53 untersuchten Patienten mit rheumatoider Arthritis (R.A.)

Vor der Behandlung mit D-Penicillamin wurden bei 8 Patienten ANA nachgewiesen, und 45 Patienten waren ANA negativ. Für die Immunglobulinklasse IgG fanden sich bei 48, für IgM bei 49 und für IgA bei 51 Patienten keine ANA. 5 Patienten wiesen ANA der Immunglobulinklasse IgG, 4 Patienten der Immunglobulinklasse IgM und 2 Patienten der Immun-

ALTER (Jahre)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
20.0	1	1.9	xx
25.0	2	3.8	xxxx
30.0	3	5.7	xxxxxx
35.0	1	1.9	xx
40.0	10	18.9	xxxxxxxxxxxxxxxxxx
45.0	9	17.0	xxxxxxxxxxxxxxxx
50.0	7	13.2	xxxxxxxxxxxx
55.0	6	11.3	xxxxxxxxxx
60.0	3	5.7	xxxxxx
65.0	8	15.1	xxxxxxxxxxxxxx
70.0	2	3.8	xxxx
75.0	1	1.9	xx
80.0	0	0.0	

Abb. 27 - Altersverteilung bei 53 Patienten mit R.A.

ERKR. DAUER (Jahre)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	19	35.8	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
5.0	17	32.1	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
10.0	6	11.3	xxxxxxxxxx
15.0	0	0.0	
20.0	5	9.4	xxxxxxxxx
25.0	2	3.8	xxxx
30.0	2	3.8	xxxx
35.0	0	0.0	
40.0	1	1.9	xx
45.0	0	0.0	
50.0	1	1.9	xx
55.0	0	0.0	

Abb. 28 - Dauer der Erkrankung bei 53 Patienten mit R.A.

RHEUM. FAKT.	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
seropos.	18	34.0	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
seroneg.	35	66.0	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>

Abb. 29 - Nachweis von Rheumafaktoren bei 53 Patienten mit R.A.

globulinklasse IgA auf. Eine Komplementbindung war vor der D-Penicillamin-Therapie nicht nachweisbar. Ein Patient hatte in allen 3 Immunglobulinklassen ANA, 2 Patienten hatten in 2 Immunglobulinklassen ANA und die restlichen hatten nur in einer Immunglobulinklasse ANA. Der höchste Titer, der dabei gefunden wurde, lag bei 1:160 in der Immunglobulinklasse IgG und IgA (Abb. 30).

Während der D-Penicillamin-Therapie waren von den 45 Patienten, die vor der D-Penicillamin-Therapie keine ANA aufwiesen, 32 negativ geblieben, bei 13 waren ANA aufgetreten. Bei den 8 Patienten , die bereits vor der D-Penicillamin-Therapie positive ANA hatten, konnte bei 3 Patienten ein Titeranstieg verzeichnet werden, bei einem war der Titer abgefallen und 4 wurden ANA negativ.

Im Vergleich zu den ANA-Titern vor der D-Penicillamin-Therapie ließen sich während der Therapie mit D-Penicillamin zwei wesentliche Feststellungen machen:

1. der Titer der ANA blieb gleich oder fiel während der Behandlung ab (N = 37);
2. der Titer der ANA stieg während der Behandlung mit D-Penicillamin an (N = 16).

Für die Immunglobulinklasse IgG waren während der Therapie mit D-Penicillamin bei 11 Patienten ANA zu finden, 42 Patienten wiesen in dieser Immunglobulinklasse keine ANA auf. In der Immunglobulinklasse IgM fanden sich bei 8 Patienten ANA, 45 hatten keine ANA in dieser Immunglobulin-

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%	ANA JgG vor
0.0	48	90.6	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>	
10.0	2	3.8	: xxxx	
20.0	1	1.9	: xx	
40.0	1	1.9	: xx	
80.0	0	0.0	:	
160.0	1	1.9	: xx	

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%	ANA JgM vor
0.0	49	92.5	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>	
10.0	1	1.9	: xx	
20.0	1	1.9	: xx	
40.0	2	3.8	: xxxx	
80.0	0	0.0	:	
160.0	0	0.0	:	

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%	ANA JgA vor
0.0	51	96.2	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>	
10.0	0	0.0	:	
20.0	1	1.9	: xx	
40.0	0	0.0	:	
80.0	0	0.0	:	
160.0	1	1.9	: xx	

Abb. 30 - ANA der Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA vor der Behandlung mit D-Penicillamin

klasse, in der Immunglobulinklasse IgA hatten 3 Patienten ANA und 50 waren ANA negativ.

Wie auch vor Beginn der D-Penicillamin-Therapie waren die ANA der Immunglobulinklasse IgG am häufigsten vertreten, es folgten ANA der Immunglobulinklassen IgM und IgA. Eine Komplementbindung mit einem Titer von 1:40 war einmal aufgetreten. Der höchste Titer, der während der Behandlung mit

D-Penicillamin angetroffen wurde, lag bei 1:640 in der Immunglobulinklasse IgG. Bei 5 Patienten waren in zwei Immunglobulinklassen ANA vertreten und die restlichen in einer Immunglobulinklasse (Abb. 31).

Bei der Dosierung des D-Penicillamins wurde zwischen der Erhaltungsdosis und der Maximaldosis unterschieden. Unter Erhaltungsdosis ist die über längere Zeit verabreichte Tagesdosis zu verstehen, während die Maximaldosis die bei der retrospektiven Untersuchung angetroffene höchste Tagesdosis beinhaltet. Der Mittelwert betrug für die Erhaltungsdosis 554,71 mg/die mit einer Standardabweichung von 160 mg/die. Die kleinste angewendete Dosis war 150 mg/die und die höchste 900 mg/die (Abb. 32). Bei der Maximaldosis waren Dosierungen von 300 bis 1500 mg/die anzutreffen. Der Mittelwert betrug hier 789,62 mg/die und die Standardabweichung 266,63 mg/die (Abb. 33).

Für die Dauer der Behandlung mit D-Penicillamin (Behandlungsdauer) wurde ein Mittelwert von 15,3 Monaten mit einer Standardabweichung von 12,72 Monaten errechnet, wobei die kürzeste Behandlungsdauer 1 Monat und die längste 55 Monate betrug (Abb. 34).

Bei 5 Patienten wurden anamnestisch und während der stationären Behandlung Erkrankungen angetroffen, in deren Verlauf ANA nachgewiesen werden können. Es handelte sich dabei um folgende Erkrankungen: Tuberkulose bei 2 Patienten und chronisch aggressive Hepatitis bei 3 Patienten.

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1% ANA IgG währ.
0.0	42	79.2	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
20.0	4	7.5	: xxxxxxxx
40.0	3	5.7	: xxxxxx
80.0	1	1.9	: xx
160.0	2	3.8	: xxxx
320.0	0	0.0	:
640.0	1	1.9	: xx

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1% ANA IgM währ.
0.0	45	84.9	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>
20.0	5	9.4	: xxxxxxxxx
40.0	1	1.9	: xx
80.0	1	1.9	: xx
160.0	1	1.9	: xx
320.0	0	0.0	:

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1% ANA IgA währ.
0.0	50	94.3	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>
20.0	1	1.9	: xx
40.0	2	3.8	: xxxx
80.0	0	0.0	:

Titer	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1% ANA C3c währ.
0.0	52	98.1	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>
20.0	0	0.0	:
40.0	1	1.9	: xx
80.0	0	0.0	:

Abb. 31 - ANA der Immunglobulinklassen IgG, IgM, IgA und Komplementbindung während der Behandlung mit D-Penicillamin.

Von den Erkrankungen, in deren Verlauf das Auftreten von ANA bekannt ist, wurden die u.a. berücksichtigt: (23,S.172, alphabetisch geordnet).

1.) Asbestose,

2.) Colitis ulcerosa,

3.) Chronische Bronchitis,

4.) Chronisch aggressive Hepatitis,

5.) Dermatomyositis,

ERH. DOSIS (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
150.0	1	1.9	: xx
300.0	9	17.0	: xxxxxxxxxxxxxxx
450.0	3	5.7	: xxxxxx
600.0	36	67.9	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
750.0	0	0.0	:
900.0	4	7.5	: xxxxxxxx

Abb. 32 - D-Penicillamin Erhaltungsdosis bei 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis

MAX. DOSIS (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
150.0	0	0.0	:
300.0	3	5.7	: xxxxxx
450.0	1	1.9	: xx
600.0	22	41.5	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
750.0	0	0.0	:
900.0	18	34.0	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
1050.0	0	0.0	:
1200.0	8	15.1	: xxxxxxxxxxxxxxx
1350.0	0	0.0	:
1500.0	1	1.9	: xx
1800.0	0	0.0	:
1950.0	0	0.0	:
2100.0	0	0.0	:

Abb. 33 - D-Penicillamin Maximaldosis bei 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis

6.) Endogene Uveitiden,

7.) Felty-Syndrom,

BEH. DAUER (Mo)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	8	15.1	xxxxxxxxxxxxxx
3.0	4	7.5	xxxxxxx
6.0	8	15.1	xxxxxxxxxxxxxx
9.0	7	13.2	xxxxxxxxxxxx
12.0	4	7.5	xxxxxxx
15.0	1	1.9	xx
18.0	5	9.4	xxxxxxxx
21.0	1	1.9	xx
24.0	5	9.4	xxxxxxxx
27.0	3	5.7	xxxxx
30.0	1	1.9	xx
33.0	3	5.7	xxxx
36.0	1	1.9	xx
39.0	0	0.0	
42.0	1	1.9	xx
45.0	0	0.0	
48.0	0	0.0	
51.0	0	0.0	
54.0	1	1.9	xx
57.0	0	0.0	
60.0	0	0.0	

Abb. 34 - Dauer der Behandlung (in Monaten) mit D-Penicillamin

8.) Hydralazin-Erkrankung,

9.) Immunhämolytische Anämien,

10.) Lepra,

11.) Lupus erythematodes disseminatus,

12.) Maligne Tumoren,

13.) Myasthenia gravis,

14.) Panarteriitis nodosa,

15.) Primär billiäre Zirrhose,

16.) Sjögren-Syndrom,

17.) Sklerodermie,

18.) Tuberkulose.

Folgende Medikamente (alphabetisch geordnet), bei denen die Induktion von ANA beschrieben wurde, sind bei der retrospektiven Untersuchung gewertet worden (8, 19):

1.) Cyclophosphamid,

2.) Ethosuximid,

3.) Gold,

4.) Griseofulvin,

5.) Hydantoine,

6.) Hydralazine,

7.) Isoniazid,

8.) Methyldopa,

9.) PAS,

10.) Procainamid,

11.) Streptomycin,

12.) Trimethadion.

19 Patienten gaben solche Medikamente anamnestisch an, und zwar 18 hatten Gold erhalten und 1 Patient Methyldopa.

Für den klinikinternen Aktivitätsindex vor Beginn der D-Penicillamin-Therapie (die erste Zahl drückt die klinische Aktivität und die 2. Zahl die humorale Aktivität aus), betrug der niedrigste Wert 24 und der höchste 88. Während der D-Penicillamin-Therapie wurde ebenfalls 88 als Höchstwert gefunden, jedoch der niedrigste Wert be-

trug 01. Mit 99 wurde der Aktivitätsindex dann bezeichnet, wenn keine Berechnung vorlag.

Vor Beginn der D-Penicillamin-Therapie lag bei 13 Patienten eine Berechnung vor, bei 40 Patienten war er nicht ermittelt worden. Während der D-Penicillamin-Therapie verlagerte sich das Verhältnis zugunsten der errechneten Aktivitätsindices, und zwar wiesen 41 Patienten eine Bestimmung des Aktivitätsindexes auf, bei 12 Patienten war er nicht angegeben.

Die Immunglobuline IgG, IgM und IgA wurden vor Beginn der D-Penicillamin-Therapie bei 52 Patienten bestimmt und während der Therapie bei allen 53 Patienten. Vor Beginn der Behandlung mit D-Penicillamin waren bei einem Patienten gering verminderte IgG und IgM nachweisbar, bei zwei Patienten bestand eine Verminderung der IgA. Bei 16 Patienten befanden sich die Immunglobuline IgG im Normbereich,

IgG (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	1	1.9	: xx
800.0	16	30.8	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
1600.0	14	26.9	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
2400.0	15	28.8	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
3200.0	4	7.7	: xxxxxxxx
4000.0	1	1.9	: xx
4800.0	1	1.9	: xx
5600.0	0	0.0	:
7200.0	0	0.0	:
8000.0	0	0.0	:
8800.0	0	0.0	:

Abb. 35 - IgG vor der Behandlung mit D-Penicillamin bei 52 Patienten mit rheumatoider Arthritis

bei den restlichen 35 waren sie erhöht. Der höchste Wert, der angetroffen wurde, betrug 5130 mg/dl (Abb. 35). Die Werte für IgM lagen zwischen 59 und 365 mg/dl. Bei 45 Patienten waren Normalwerte zu verzeichnen und bei 6 Patienten wurden erhöhte Werte gefunden (Abb. 36). Im Normbereich

IgM (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	1	1.9	xx
60.0	0	0.0	
120.0	0	0.0	
180.0	42	86.5	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
240.0	2	3.8	xxxx
300.0	3	5.8	xxxxxx
360.0	1	1.9	xx

Abb. 36 - IgM vor der Behandlung mit D-Penicillamin bei 52 Patienten mit rheumatoider Arthritis

IgA (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	2	3.8	xxxx
90.0	0	0.0	
180.0	0	0.0	
270.0	0	0.0	
360.0	42	80.8	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
450.0	2	3.8	xxxx
540.0	4	7.7	xxxxxxxx
630.0	0	0.0	
720.0	1	1.9	xx
810.0	0	0.0	
900.0	0	0.0	
990.0	0	0.0	
1080.0	0	0.0	
1170.0	1	1.9	xx

Abb. 37 - IgA vor der Behandlung mit D-Penicillamin bei 52 Patienten mit rheumatoider Arthritis

befanden sich die Immunglobuline IgA bei 42 Patienten, erhöht waren sie bei 8 Patienten. Die angetroffenen Extremwerte betrugen 6 bis 1232 mg/dl (Abb. 37).

Während der Therapie mit D-Penicillamin verhielten sich die Immunglobuline IgG wie folgt: Bei einem Patienten waren sie vermindert und imVergleich zum Zeitpunkt vor Beginn der

IgG (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	1	1.9	: xx
800.0	23	43.4	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
1600.0	18	34.0	: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
2400.0	10	18.9	: xxxxxxxxxxxxxxxxxx
3200.0	1	1.9	: xx
4000.0	0	0.0	:
4800.0	0	0.0	:
>600.0	0	0.0	:
6400.0	0	0.0	:
7200.0	0	0.0	:

Abb. 38 - IgG während der D-Penicillamin-Therapie bei 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis

Therapie noch etwas abgefallen von 795 auf 600 mg/dl. Im Normbereich befand sich IgG bei 23 Patienten und erhöht waren IgG bei 29 Patienten. Der Höchstwert betrug 3210 mg/dl (Abb. 38).

Die Immunglobuline IgM waren bei 5 Patienten abgefallen, bei 43 Patienten befanden sie sich im Normbereich und bei 5 Patienten waren sie erhöht. Die Maximalwerte lagen zwischen 28 und 490 mg/dl (Abb. 39).

Verminderte IgA-Werte wiesen 5 Patienten auf, Normwerte 39 Patienten und erhöhte Werte 9 Patienten. Der niedrigste Wert, der gefunden wurde, betrug 12 mg/dl und der höchste

IgM (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	5	9.4	xxxxxxxxx
60.0	0	0.0	
120.0	0	0.0	
180.0	43	81.1	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
240.0	1	1.9	xx
300.0	0	0.0	
360.0	1	1.9	xx
420.0	1	1.9	xx
480.0	2	3.8	xxxx
540.0	0	0.0	

Abb. 39 - IgM während der D-Penicillamin-Therapie bei 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis

IgA (mg)	ZAHL DER BEOBACHT.	% RELATIVE HAEUFIGKEIT	HISTOGRAMM jedes x = 1%
0.0	5	9.4	xxxxxxxxx
90.0	0	0.0	
180.0	0	0.0	
270.0	0	0.0	
360.0	39	73.6	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx>>
450.0	6	11.3	xxxxxxxxxx
540.0	2	3.8	xxxx
630.0	0	0.0	
720.0	0	0.0	
810.0	1	1.9	xx

Abb. 40 - IgA während der D-Penicillamin-Therapie bei 53 Patienten mit rheumatoider Arthritis

Wert 894 mg/dl (Abb. 40).

Bei einem Patienten mit extrem hohen IgA-Immunglobulinen bestand eine monoclonale Gammopathie. Bemerkenswert ist, daß unter der D-Penicillamin-Therapie ein Abfall der Immunglobuline, insbesondere IgM und IgA, zu verzeichnen war.

In den Histogrammen repräsentieren die Klassen 800 für IgG, 180 für IgM und 360 für IgA den Normbereich. Für die jeweiligen Immunglobuline lassen sich zwei Gruppen bilden, eine für Normalwerte und die andere für pathologische Werte (niedere Immunglobuline und hohe Immunglobuline).

Während der D-Penicillamin-Therapie konnten folgende Nebenwirkungen beobachtet werden, die zum Absetzen des D-Penicillamins führten:
4 x Geschmacksstörung, je 1 x Schluckbeschwerden, Allergie, Erythem, mikrobielles Ekzem, Neurodermie, Proteinurie, Immunkomplexnephritis, Thrombozytopenie, Fieber, antimitochondriale Antikörper (AMA).

Statistische Ergebnisse

Um die Ergebnisse, die aus der retrospektiven Untersuchung der II. Untersuchungsgruppe hervorgingen, statistisch prüfen zu können, sind die u.a. Nullhypothesen formuliert worden. Dabei ist davon auszugehen, daß die Wirkung des D-Penicillamins und der Nachweis der ANA von verschiedenen Faktoren beeinflußt werden können.

Die Wirkung des D-Penicillamins kann u.a. von folgenden Faktoren abhängen, und zwar von der:

- verabreichten Dosis des D-Penicillamins,
- Einnahmedauer des Medikamentes,
- Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis bei Beginn der Therapie,

- vorausgegangenen und parallelen Medikation,
- Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme.

Hingegen kann der Nachweis der ANA u.a. durch folgende Faktoren bedingt sein:

- Lebensalter,
- Geschlecht,
- vorausgegangene und parallele Erkrankungen und Medikamente,
- Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis,
- klinische und humorale Aktivität der rheumatoiden Arthritis,
- Nachweis von Rheumafaktoren,
- Sicherheitsfaktor der Diagnose,
- Bestimmungsmethoden und Bestimmungshäufigkeit.

Der Sicherheitsfaktor der Diagnose konnte ausgeschaltet werden, indem die Diagnose der rheumatoiden Arthritis immer durch die ARA-Kriterien gesichert wurde. Auch die Bestimmungsmethode änderte sich während der Untersuchungsreihe nicht. Daher bedürfen diese beiden Faktoren keiner statistischen Prüfung. Unterschiedlich war aber die Bestimmungshäufigkeit. Dieses muß auf die retrospektive Untersuchung zurückgeführt werden. Auf eine statistische Prüfung mußte wegen der unterschiedlichen Zeitintervalle der Untersuchungen verzichtet werden.

Die restlichen Faktoren wurden statistisch geprüft, und dabei ergaben sich folgende Fragen:

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis der ANA-

Titerhöhe während der Therapie mit D-Penicillamin im Vergleich zum Nachweis der ANA vor Therapiebeginn und

1.) der Erhaltungs- bzw. Maximaldosis des D-Penicillamins? (Abb. 41)
2.) der Behandlungsdauer mit D-Penicillamin? (Abb. 42)
3.) der D-Penicillamin-Gesamtdosis? (Abb. 43)
4.) der Dauer der rheumatoiden Arthritis bei Therapiebeginn? (Abb. 44)
5.) dem Nachweis von Rheumafaktoren? (Abb. 45)
6.) den anamnestisch angegebenen Erkrankungen, in deren Verlauf ANA auftreten können? (Abb. 46)
7.) der Einnahme von Medikamenten vor und während der D-Penicillamin-Therapie, die ANA induzieren können? (Abb. 46)
8.) dem Alter und Geschlecht der Patienten? (Abb. 47,48)
9.) der Höhe der Immunglobuline? (Abb. 49)

Ein Zusammenhang wird durch die Nullhypothesen verneint. Mit dem Chiquadrattest sind diese Nullhypothesen geprüft worden (Abb. 41 bis 49).

Die Gesamtdosis des D-Penicillamins wurde aus dem Produkt der Tagesdosis und der Behandlungsdauer errechnet. Damit sollte die nicht 100%-ige Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme überbrückt werden.

Die errechneten Chiquadrate ergaben bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05%, daß die Nullhypothesen der Unabhängigkeit für folgende Faktoren gültig sind: Erhal-

tungs- und Maximaldosis, D-Penicillaminbehandlungsdauer, D-Penicillamin-Gesamtdosis, Vorhandensein von Rheumafaktoren, von ANA-induzierenden Erkrankungen bzw. Medikamenten, Lebensalter und Immunglobulinspiegel. D.h.: diese Faktoren beeinflussen das Auftreten von ANA während einer

C H I - Q U A D R A T T E S T ERHALTUNGSDOSIS/ANA

	ANA =	ANA ↑	
<600 MG	9	4	13
>=600 MG	28	12	40
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.003(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

C H I - Q U A D R A T T E S T MAXIMALDOSIS/ANA

	ANA =	ANA ↑	
<= 600 MG	21	5	26
> 600 MG	16	11	27
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 2.908(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 41 - Der Titeranstieg der ANA während der D-Penicillamin-Therapie ist unabhängig von der Dosis des D-Penicillamins.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T DPA BEH.DAUER/ANA

****

	ANA =	ANA ↑		
-> 6 MO	12	3	15	
7-12 MO	7	6	13	
13-24 MO	11	3	14	
>24 MO	7	4	11	
SUMME	37	16	53	

CHI-QUADRAT fuer 3 FREIHEITSGRADE = 3.020(7.815)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T DPA BEH.DAUER/ANA

****

	ANA =	ANA ↑		
<= 12 MO	19	9	28	
> 12 MO	18	7	25	
SUMME	37	16	53	

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.108(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 42 - Die Dauer der Behandlung mit D-Penicillamin beeinflußt den Titeranstieg der ANA während der Therapie nicht.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T DPA GESAMTDOSIS/ANA

****

	ANA =	ANA ↑			
-> 100 GRAI	12	6	18		
101-300 GRI	11	4	15		
>300 GRAMMI	14	6	20		
SUMME	37	16	53		

CHI-QUADRAT fuer 2 FREIHEITSGRADE = 0.173(0.991)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.0 % beizubehalten.

Abb. 43 - Keinen Einfluß auf den ANA-Titer hat auch die D-Penicillamin-Gesamtdosis.

D-Penicillamin-Therapie nicht.

Für die Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis bei Beginn der D-Penicillamin-Therapie war die Nullhypothese der Unabhängigkeit abzulehnen. Dieses bedeutet, daß eine kurze Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis möglicherweise das Auftreten von ANA während einer D-Penicillamin-Behandlung begünstigen kann. Wahrscheinlich ist bei Beginn der Erkrankung die immunologische Homöostase so gestört, daß ein Medikament, das potentiell in das immunpathologische Geschehen eingreift, durchaus autoimmunologische Phänomene induzieren kann.

Es stellt sich nun weiterhin die Frage, ob o.g. Faktoren in Kombination einen Einfluß auf die Bildung antinukleärer Antikörper ausüben. So wurde der kombinierte Einfluß von

C H I - Q U A D R A T T E S T ERKRANKUNGSDAUER/ANA

	ANA =	ANA ↑	
->5 JAHRE	12	10	22
>6 JAHRE	25	6	31
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 4.159(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % abzulehnen.

Abb. 44 - Die Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis bei Beginn der D-Penicillamin-Therapie kann zu einem Titeranstieg der ANA während der D-Penicillamin-Behandlung führen.

C H I - Q U A D R A T T E S T RHEUMAFAKTOR/ANA

	ANA =	ANA ↑	
SEROPOS.	25	10	35
SERONEG.	12	6	18
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.128(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 45 - Der Titeranstieg der ANA während der D-Penicillamin-Therapie ist unabhängig von dem Nachweis der Rheumafaktoren.

```
**********************************************************************
C H I - Q U A D R A T   T E S T                    INDUZ.ERKR.+MEDIK./ANA
**********************************************************************

           ANA =      ANA ↑
----------I----------I----------I----------I----------I----------I--------
-INDUZ.E+MI      21   I      11   I      32   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I--------
+INDUZ.E+MI      16   I       5   I      21   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I--------
    SUMME I      37   I      16   I      53   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I--------


CHI-QUADRAT fuer   1 FREIHEITSGRADE =  0.672(  3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit
mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  0.05 %  beizubehalten.
```

Abb. 46 - Das Vorhandensein von ANA induzierenden Erkrankungen und Medikamenten haben während der D-Penicillamin-Behandlung keinen Einfluß auf den ANA-Titeranstieg.

```
**********************************  **********************************
C H I - Q U A D R A T   T E S T                        ALTER/ANA
**********************************************************************

           ANA =      ANA ↑
----------I----------I----------I----------I----------I----------I-
->50 JAHRE I      17   I      10   I      27   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I-
>51 JAHRE I      20   I       6   I      26   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I-
    SUMME I      37   I      16   I      53   I
----------I----------I----------I----------I----------I----------I-


CHI-QUADRAT fuer   1 FREIHEITSGRADE =  1.225(  3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit
mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  0.05 %  beizubehalten.
```

Abb. 47 - Auch das Alter beeinflußt den ANA-Titeranstieg während der D-Penicillamin-Therapie nicht.

D-Penicillamin-Gesamtdosis und Alter der Patienten bzw. Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis geprüft. Zunächst wurde ein Produkt aus D-Penicillamin-Gesamtdosis und Alter gebildet und dann aus D-Penicillamin-Gesamtdosis und Erkrankungsdauer (Abb. 50 und 51). Für beide Kombinationen wurde das Chiquadrat errechnet und dabei wurden die

CHI-QUADRAT TEST GESCHLECHT/ANA

	ANA =	ANA ↑	
♂	4 (X_1)	4	8 (N_1)
♀	33 (X_2)	12	45 (N_2)
SUMME	37 (X)	16	53 (N)

Abb. 48 - Die Signifikanzschranken für diesen Vierfeldertest liegen zwischen 10 (X_l) und 42 (X_r). Liegt X (= 37) zwischen X_l und X_r, so läßt sich die Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05% nicht verwerfen. D.h., der ANA-Titeranstieg während der D-Penicillamin-Therapie ist unabhängig vom Geschlecht.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T I G G / A N A

****

	ANA =	ANA ↑		
NORMAL	18	5	23	
PATHOL.	19	11	30	
SUMME	37	16	53	

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 1.377(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 49 - 1 - Der Titeranstieg der ANA während der D-Penicillamin-Therapie wird vom Immunglobulinspiegel nicht beeinflußt.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T I G M / A N A

****

	ANA =	ANA ↑	
NORMAL	29	12	41
PATHOL.	8	4	12
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.073(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 49 - 2

****

C H I - Q U A D R A T T E S T I G A / A N A

****

	ANA =	ANA ↑	
NORMAL	27	10	37
PATHOL.	10	6	16
SUMME	37	16	53

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.581(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 49 - 3

****

C H I - Q U A D R A T T E S T GES.DOSIS X ALTER

****

	ANA =	ANA ↑		
<10000	18	10	28	
>10000	19	6	25	
SUMME	37	16	53	

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.860(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 50 - Gesamtdosis und Alter haben in Kombination keinen Einfluß auf den ANA-Titeranstieg während der D-Penicillamin-Therapie.

****

C H I - Q U A D R A T T E S T GES.DOSIS X ERKR.DAU

****

	ANA =	ANA ↑		
<1000	17	9	26	
>1000	20	7	27	
SUMME	37	16	53	

CHI-QUADRAT fuer 1 FREIHEITSGRADE = 0.475(3.841)

Fuer dieses CHI-QUADRAT ist die Nullhypothese der Unabhaengigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 % beizubehalten.

Abb. 51 - Unabhängig ist der ANA-Titeranstieg während der D-Penicillamin-Therapie auch vom kombin. Einfluß der Gesamtdosis und Erkrankungsdauer.

Nullhypothesen der Unabhängigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05% beibehalten. D.h., auch der kombinierte Einfluß der Faktoren, D-Penicillamin-Gesamtdosis, Alter der Patienten, Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis ist für das Auftreten von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie nicht verantwortlich.

IV. Diskussion

Bedeutung immunologischer Reaktionen für die Pathogenese der chronischen Polyarthritis.

Die Ätiologie der chronischen Polyarthritis (cP) oder rheumatoiden Arthritis ist z.Zt. noch weitgehend ungeklärt. Nachweisbar sind aber eine Anzahl verschiedener Immunphänomene, die für die Erklärung pathogenetischer Mechanismen von Bedeutung sind. Es sind dieses die schon lange bekannten, im Serum vorkommenden IgM-Rheumafaktoren, dann die in den letzten Jahren nachgewiesenen Antiimmunglobuline der Klassen G und A.

In der cP-Synovialmembran finden sich besonders viele immunologische Phänomene. So werden in den Infiltraten der Synovialmembran Makrophagen, B- und T-Lymphozyten nachgewiesen. Lymphokine, lysosomale Hydrolasen, Komplementfaktoren und Immunkomplexe spielen in der Pathogenese der entzündlichen Läsionen eine wichtige Rolle. Darüber hinaus sind auch Stoffwechselstörungen des Bindegewebes von Bedeutung.

Alle diese Phänomene ermöglichten im Laufe der Jahre die

Entwicklung von zahlreichen Hypothesen, die sich z.T. widersprachen. Viel Beachtung haben in letzter Zeit die Immunreaktionen für die Entstehung der chronischen Polyarthritis gefunden. Viele Immunologen messen den Immunphänomenen eine grundsätzliche pathogenetische Bedeutung bei und ganz besonders den Immunkomplexen, die in den entzündlich veränderten Gelenken, aber auch im Plasma anzutreffen sind. Derartige Immunkomplexe sind klinisch meist ohne besondere Relevanz, können aber durchaus zu Gewebszerstörungen beitragen oder diese sogar induzieren. Sie können Komplementfaktoren, lysosomale Enzyme phagozytierender Zellen aktivieren, die in der Lage sind, Knorpelgewebe, Kollagen, Elastin, Histone und andere Substanzen zu hydrolisieren.

In jedem intakten Organismus laufen physiologischerweise Antikörperreaktionen ständig ab. Alle Immunreaktionen folgen grundsätzlich identischen Gesetzmäßigkeiten, die auch für die sogenannten Autoimmunreaktionen gelten. Autoimmunreaktionen brauchen nicht immer pathogen zu sein. Sie sind häufig Ausdruck physiologischer Abräumungsfunktionen. Ob eine Immunreaktion klinisch inapparent bleibt oder pathogen wird, ist weniger ein qualitatives als ein quantitatives Problem.

Die "immunologische" Hypothese geht davon aus, daß Immunkomplexe die Komplementkaskade und (B-?) Lymphozyten aktivieren. Dabei entstehen Lymphokine - der Makrophagen - Migrations- Inhibitions-Faktor (MIF) und der Leukozyten-

Migrations-Inhibitions-Faktor (LIF) sowie die Komplement-Trias C_5 , C_6, C_7. Diese wirken leukozytotaktisch (d.h., die ungerichteten Eigenbewegungen der Leukozyten werden in gerichtete Bewegungen auf den Ort der höchsten Faktorenkonzentration verwandelt) und führen außerdem zur Freisetzung lysosomaler Enzyme aus Phagozyten. Die Enzyme können Gewebsläsionen verursachen und eine unspezifische Aktivierung von B-Lymphozyten bewirken. Eine unspezifische Aktivierung der B-Lymphozyten ist aber auch durch die Komplementkomponente C_3 und den mitogenen Faktor (MF), der von aktivierten Lymphozyten freigesetzt wird, möglich.

Die anatomischen Verhältnisse der Gelenke sind wahrscheinlich der Grund dafür, daß die im Synovialgewebe entstehenden Immunkomplexe nicht oder nur schlecht abtransportiert werden können und dadurch hier akkumulieren. Diskutiert wird in der Pathogenese der chronischen Polyarthritis auch die T-Zell-vermittelte Immunreaktion. T-Lymphozyten spielen nämlich für die Induktion und für die Begrenzung humoraler Immunreaktionen eine entscheidende Bedeutung. Wahrscheinlich wird infolge einer Störung der Kontrollfunktion der T-Zellen die physiologische Abräumfunktion überschießend und dadurch zum pathogenen Prinzip. Daß Immunreaktionen in der Pathogenese der cP eine entscheidende Rolle spielen, ist auch aus der Beobachtung zu folgern, daß immunsuppressive Maßnahmen das Krankheitsgeschehen zu bessern vermögen.

Die Morphologen und Bindegewebsbiochemiker sehen in den

Immunreaktionen ein mehr sekundäres "Epiphänomen". Sie messen den Stoffwechselstörungen des Bindegewebes eine grundsätzliche pathogenetische Bedeutung bei. Diese gehen ihrer Meinung nach mit einer proliferativen mesenchymalen Reaktion einher. Dafür könnte die Beobachtung sprechen, daß die lymphoid-plasmazellulären Infiltrate in der Synovialis gerade in den akuten Stadien vermißt werden.

Nach dem heutigen Kenntnisstand spielen in der Pathogenese der cP verschiedene Faktoren und Mechanismen eine Rolle, die wahrscheinlich zusammenwirken. Neben Stoffwechselanomalien des Bindegewebes sind die Störungen der Homoeostase des Immunsystems von Bedeutung (53).

Die Wirkungsweise des D-Penicillamins

Da die Ätiologie der chronischen Polyarthritis ungeklärt ist, versuchen die therapeutischen Maßnahmen die pathogenetischen Vorgänge, die bei dieser Erkrankung auftreten, zu beeinflussen. Im Mittelpunkt des pathologischen Geschehens steht die entzündliche Proliferation des synovialen Bindegewebes, die lympho-plasmazelluläre Infiltration der Synovialmembran und verschiedene humorale und zelluläre Immunphänomene. In der heutigen Therapie versucht man den pathogenetischen Circulus vitiosus zu unterbrechen. Man behandelt grundsätzlich symptomatisch, d.h., analgetisch-antiphlogistisch und mit einer sogenannten Basistherapie. Die Basistherapeutika beeinflussen das Immunsystem über:

- die direkte zytotoxische Wirkung des Medikamentes auf die an Immunreaktionen beteiligten Zellen,
- eine Hemmung der Proliferation immunokompetenter Zellen,
- eine Hemmung der Produktion von humoralen Antikörpern, von auftretenden Mediatoren (Lymphokine) und der Sekretion lysosomaler Enzyme,
- die Dissoziation von Antigen-Antikörper-Komplexen und Desaggregation von IgM- Rheumafaktor-molekülen.

D-Penicillamin gehört zu den Basistherapeutika, die in das Immunsystem eingreifen (siehe auch Abb. 52).

In Tierexperimenten zeigte das D-Penicillamin eine Wirkung auf Lymphozyten, und zwar wird die Lymphozytentransformation und das Wachstum von Langzeitlymphozytenkulturen gehemmt. Eine einfach zytotoxische Wirkung konnte ausgeschlossen werden, weil die Lymphozyten nach 6-stündiger Behandlung mit D-Penicillamin weitgehend vital blieben. Die mit D-Penicillamin vorbehandelten Lymphozyten reagieren wie normale Lymphozyten auf Phytohämagglutininreiz, wenn das D-Penicillamin weggewaschen wird. Dieses könnte auf eine immunsuppressive Wirkung hinweisen.

Weiter konnten im Tierexperiment eine antiphlogistische, eine antiexudative, eine mesenchymsuppressive Wirkung (Verminderung des Bindegewebes) und eine Wirkung auf das blutbildende System (mikrozytäre Anämie, Verminderung des blutbildenden Gewebes, Vermehrung des Fettgewebes, Lymphopenien, Thrombozytopenien - evtl. allergischer Natur) nachgewiesen werden (37).

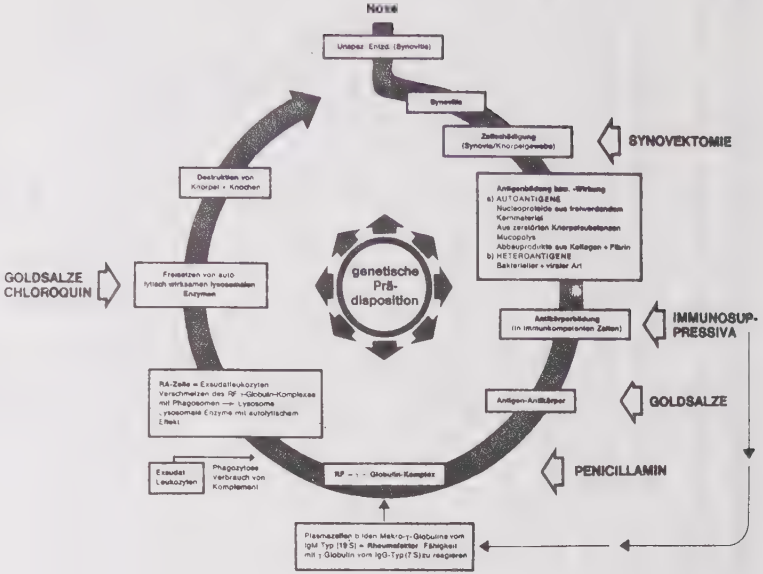


Abb. 52 - Pathogenese der chronischen Polyarthritis (nach Miehlke)

Es gelang in vitro mit D-Penicillamin IgM-Rheumafaktoren zu depolymerisieren. Dieses führte dazu, daß D-Penicillamin in die Behandlung der chronischen Polyarthritis eingeführt wurde. Dabei konnten ein Abfall des Rheumafaktortiters, ein Abfall der Immunglobuline (der Klassen G und M) und eine Verminderung immunokompetenter Zellen in der Synovialmembran beobachtet werden (**33**).

Bei der Depolymerisation der Immunglobulinkomplexe greift D-Penicillamin biochemisch an den Disulfidbrücken an, welche die Untereinheiten dieser Globuline zu großen Komplexen vernetzen. Die Disulfidbrücken (S-S-Brücken) werden durch die Sulfhydrylgruppe (SH-Gruppe) von D-Penicillamin gespalten.

Pathologisch vermehrtes Kupfer wird durch D-Penicillamin renal eliminiert. Das bei der cP erhöhte Serum-Kupfer führt zur Oxydation freier SH-Gruppen. Diese katalytische Funktion des Kupfers bei der Entstehung von Immunglobulinkomplexen wird über die Chelatbildung der SH-Gruppen des D-Penicillamins mit Metallkationen inhibiert, wodurch sich der Serum-Kupferspiegel wieder normalisiert. Die Wirkung der Chelatbildung wird seit 1956 in der Therapie des Morbus Wilson und bei Schwermetallvergiftungen angewendet. Die Spaltung von S-S-Brücken durch D-Penicillamin wird auch in der Behandlung der Zystinurie angewendet, um einer Steinbildung entgegenzuwirken (**33**).

Die antiinflamatorische Wirkung des D-Penicillamins scheint auf einer Hemmung des Mesenchymstoffwechsels (Mesenchym-

suppression und Kollagenolyse) zu beruhen. Bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises besteht eine chronisch-progrediente Bindegwebsproliferation. Der Stoffwechsel der Sulfomukopolysaccharide (SMPS) ist gesteigert. Diese Steigerung wird als unspezifische Mesenchymreaktion bezeichnet. Sie wird durch D-Penicillamin gehemmt. D-Penicillamin hemmt außerdem die Kollagenreifung, indem es die Quervernetzung von löslichem Tropokollagen zu unlöslichem Kollagen blockiert. Darüber hinaus führt es unlösliches Kollagen in dessen lösliche unreife Vorstufe. Infolgedessen können fibrotische Prozesse durch D-Penicillamin reduziert werden. D-Penicillamin hat eine besondere Affinität zum Bindegewebe. Dafür spricht die Konzentrierung dieser Substanz in der Haut. Bereits ausgebildete, aber noch wenig stabile, aus Lysin und Hydroxylysin entstandene Aldimin-Bindungen vermag D-Penicillamin zu spalten, Keto-Bindungen, die in Knochen und Sehnen vorherrschen, und stabilisierte Aldimin-Bindungen jedoch nicht. Die Unwirksamkeit des D-Penicillamins bei den visceralen Schäden der generalisierten Sklerodermie läßt auf Quernetzungen schließen, die D-Penicillamin-resistent sind (33).

Es ist auch über die Virusätiologie der cP diskutiert worden und so wurde D-Penicillamin hinsichtlich seiner antiviralen Aktivität untersucht. In vitro beobachtete man eine starke Hemmung des D-Penicillamins auf die Replikation von Polioviren in der Kultur durch eine Hem-

mung der virusgesteuerten RNS- und Proteinsynthese (20, 33). Polioviren gehören zu den RNS-Viren, und eine Infektion mit RNS-Viren scheint in der Genese der Leukosen eine gewisse Rolle zu spielen. Der in vitro beobachtete antivirale Effekt D-Penicillamins führte dazu, daß dieses Medikament u.a. auch in der Therapie von Leukosen Anwendung findet (20).

Eine Wirkung auf die Komplementaktivität wurde und wird diskutiert.

Zusammenfassend hat das D-Penicillamin folgende Angriffsmöglichkeiten:

1.) Depolimerisation hoch molekularer Serumglobulinkomplexe, die bei der rheumatoiden Arthritis als IgM, IgG oder 22-S-Komplexe vorkommen.

2.) Direkt suppressiver Effekt auf immunkompetente Lymphozyten und Plasmazellen.

3.) Eingriff in den Kollagenstoffwechsel.

4.) Bindung und Eliminierung von Schwermetallen durch Chelatbildung (daher Anwendung in der Therapie des Morbus Wilson und bei Schwermetallvergiftungen).

5.) Spaltung von S-S-Brücken (Behandlung der Zystinurie).

6.) Antiviraler Effekt.

Leider ziehen diese Wirkungsweisen des D-Penicillamins neben der erwünschten Unterbrechung des Circulus vitiosus der immunologischen Vorgänge auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. Diese sind z.T. allergisch, z.T. toxisch bedingt und damit dosisabhängig, aber es gibt auch eine Reihe von Nebenwirkungen, die dosisunabhängig sind und auf der Induktion von Autoimmunphänomenen beruhen.

Die Angriffspunkte von D-Penicillamin zeigen, daß D-Penicillamin besonders über die Spaltung der Disulfidbrücken in das Immunsystem eingreift.

Während einer D-Penicillamin-Behandlung waren IgG-Komplexe verschwunden und konnten nach Abbruch der Therapie, vorwiegend wegen Thrombozytopenie und renalen Symptomen, wieder nachgewiesen werden. Das Verhalten der IgG-Komplexe korrelierte mit den therapeutischen Ergebnissen der D-Penicillamin-Therapie. In den Fällen, wo D-Penicillamin keine Wirkung zeigte, fanden sich auch zirkulierende IgG-Komplexe. D-Penicillamin dürfte also eine inhibitorische Wirkung auf die Bildung von IgG-Komplexen haben (36).

D-Penicillamin hat möglicherweise zwei Wirkungen auf das

Immunsystem, und zwar eine immunsuppressive und eine immunpotente Wirkung. Diese sind, wie die Untersuchungen von Mellbye zeigen, von den Versuchsbedingungen abhängig. Penicillamin beeinflußt wahrscheinlich die Aggregation der Immunglobuline oder die Bildung von Immunkomplexen, evtl. auch die Komplementaktivität. Es ist anzunehmen, daß die Aktivierung des Komplementes eine Reihe von Enzymen mit Disulfidbrücken hemmt. Über die Reduzierung der Komplementaktivität durch Penicillamin könnte eine Beeinflussung des entzündlichen rheumatischen Prozesses erfolgen. In vitro verhinderte D-Penicillamin und N-acetyl-DL-Penicillamin teilweise die hämolytische Komplementaktivität, und zwar in Konzentrationen, die möglicherweise auch in vitro im Gewebe erreicht werden. Auf die Zahl der IgM-Antikörper produzierenden Zellen hatte D-Penicillamin keine Wirkung, aber die Zahl der IgG produzierenden Zellen stieg um etwa 30% an. D-Penicillamin hat also unter gewissen Umständen einen steigenden Effekt auf die humorale Immunantwort (32).

Für einen Einfluß D-Penicillamins auf Komplement oder die komplementbindenden Stellen der Immunkomplexe sprechen auch die Untersuchungen von Munthe. Er fand in der Synovialmembran nach einer D-Penicillamin-Therapie einen Rückgang von Komplement (C_3), keine Veränderung des Gehaltes von Immunglobulinen und Fibrin (34). Etwas unterschiedlich waren die Literaturangaben bezüglich der Serumimmunglobulinveränderungen unter einer D-Penicillamin-

Behandlung. Stanworth und Mitarbeiter beobachteten während einer 2 bis 3 Jahre dauernden D-Penicillamin-Therapie keine auffallenden Veränderungen der Serumimmunglobuline IgG, IgM und IgA (52). Im Gegensatz dazu konnten Blueston und Goldberg bei einer Langzeittherapie einen Abfall von IgG und IgM registrieren (32) und Norberg und Mitarbeiter einen deutlichen Abfall von IgA, sowie individuelle Abfälle der Immunglobuline (36). Eine Korrelation zwischen der Höhe der Serum-Immunglobuline oder Antikörperspiegel und der klinischen Besserung wurde nicht beschrieben (52), aber eine Korrelation mit den herkömmlichen humoralen Entzündungsparametern wie BSG, CRP und Rheumafaktoren (10). Auffällig war ein von Stanworth beobachteter Anstieg von Serum-IgE und dieses fast immer nach Beginn der D-Penicillamin-Behandlung, dem bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten ein graduelles Abnehmen folgte (52). Dabei wäre zu überlegen, ob dieses ein Effekt der D-Penicillamin-Therapie auf die T-Lymphozytenfunktion ist. Ein weiter beobachtetes Phänomen war das Verschwinden der Enhancement-Komplexe (EC) und die Normalisierung des Differentialagglutinationstiters (DAT) während einer D-Penicillamin-Therapie, Befunde, die mit einer klinischen Besserung einhergingen (4).

Die multiplen Angriffspunkte D-Penicillamins in das Immunsystem, die vorwiegend über Austauschreaktionen mit Disulfiden, mit niedermolelularen Substanzen, mit Proteinen über die freie SH-Gruppe des D-Penicillamins erfolgen,

führen nicht nur zur erwünschten Unterbrechung des Circulus vitiosus, sondern auch zu unerwünschten Nebenwirkungen (54, S. 187 - 188). Diese sind z.T. auch auf kummulative Wirkungen bei einer langen Halbwertszeit zurückzuführen (54, S. 188). Folgende Nebenwirkungen sind beobachtet worden:

- Proteinurie bis zur Ausbildung eines nephrotischen Syndroms infolge einer Immunkomplexglomerulopathie (12, S. 79 -90, 18, 19, 33, 53).
- Fieberreaktionen, Pruritus, Exanthem, Urikaria (33).
- Agranulozytose, aplastische Anämie, Thrombozytopenie (33).
- Störungen des Geschmacksempfindens bis zur Ageusie (33).
- Myasthenia gravis (12, S. 91 - 93, 50).
- Polymyositis (3, 38, 56).
- Pemphigus (1, 27).
- LE-Syndrom (8, 17, 43, 47, 49, 54, S. 159 - 161).
- Thrombozytopenische Mikroangiopathie Moschkowitz (50).
- Lyell-Syndrom (33).
- Goodpastuve-Syndrom (19, 33).
- Latentes antinukleäres Antikörper-Syndrom (43).

Diese Nebenwirkungen verschwinden zu einem Teil bei der Weitergabe des Medikamentes, zu einem anderen Teil zwingen sie zum Absetzen der D-Penicillamin-Behandlung, wonach sie sich meistens zurückbilden.

Autoimmunologische Phänomene bei D-Penicillamin-Therapie.

Proteinurie und das Auftreten eines lupus-erythematodes-ähnlichen Syndroms zwingen immer zum sofortigen Absetzen des D-Penicillamins. Myasthenische Reaktionen - dabei kann zwischen einer okulären und einer generalisierten Form differenziert werden - wurden bei Patienten mit cP, die mit D-Penicillamin behandelt wurden, nach einer durchschnittlichen Latenz zwischen 7 bis 8 Monaten beobachtet. Nach Absetzen des D-Penicillamins waren die myasthenischen Symptome meist voll reversibel, bei Wiederholung der Therapie traten sie stets erneut auf. Bemerkenswert ist,daß die Myasthenie bei der D-Penicillamin-Behandlung des Morbus Wilson und von Schwermetallvergiftungen nur einmal vorkam, aber gehäuft bei der D-Penicillamin-Therapie der cP. Allerdings werden Kombinationen von cP und Myasthenie ohne D-Penicillamin-Therapie häufiger beobachtet, als statistisch bei einem zufälligen Zusammentreffen beider Krankheiten zu erwarten wäre (50).

Ebenfalls nach einer gewissen Latenzzeit nach Beginn einer Therapie mit D-Penicillamin konnten Polymyositiden beobachtet werden, die sehr fulminant verliefen, manchmal sogar tödlich (3, 38, 56). Gelegentlich wurden auch Hautveränderungen beobachtet, die mit einer Myositis einhergingen. Dabei könnte es sich um eine penicillamininduzierte Dermatomyositis handeln. Peterson und Mitarbeiter fanden in einem solchen Fall in einer Hautbiopsie IgM und Komplementablagerungen in den Gefäßwänden und in der

Dermis-Epidermis-Übergangszone (38). Ähnliche Ablagerungen fanden Kolarz und Mitarbeiter in der Haut, und zwar granuläre Immunglobulinablagerungen der IgG- und IgM-Klasse, im Interstitium und entlang der Basalmembran. Klinisch und histologisch war ein Pemphigus erythematodes und ein medikamentös toxisches Exanthem nachweisbar (27). Häufiger wurden in der Literatur Fälle von Pemphigus vulgaris nach D-Penicillamin-Therapie beschrieben (1, 27).

Wenn auch Myasthenie, Polymyositis - Dermatomyositis und Pemphigus während einer D-Penicillamin-Therapie ernstere Komplikationen darstellen, treten sie doch relativ selten auf. Häufig werden dabei ANA nachgewiesen. Von größerer Bedeutung sind die lupus-erythematodes-ähnlichen Symptome, weil sie öfters beobachtet werden und weil auch hier ANA auftreten können. Inwieweit diesen ANA eine pathogenetische Bedeutung für die Ausbildung eines echten LED zukommt, ist noch unbekannt.

Für das Auftreten von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie gibt es verschiedene Theorien:

1.) Alteration der Kernsubstanz durch chemische oder virale Stoffe, die zu einer Aufhebung der normalerweise vorhandenen Toleranz gegenüber diesen Antigenen führt (18).

2.) Defekt des zellulären Immunsystems, der sekundär zur Bildung von ANA führt. Dabei wird das Medikament zuerst auf das zelluläre Immunsystem wirken und dann erst die Bildung der ANA induzieren (18).

3.) Penicillamin bildet mit körpereigenem Eiweiß oder mit Zellen einen Komplex mit Antigencharakter, der

die Bildung von Autoantikörpern auslöst (50).

4.) Aufgrund einer Schädigung des genetisch determinierten retikuloendothelialen Systems durch D-Penicillamin werden körpereigene Zellen als Antigene empfunden (50).

5.) Es liegt eine Störung der T-Zellen-abhängigen B-Lymphozyten vor, die für den Autoimmunprozeß verantwortlich ist (50).

6.) Die immunsuppressive Wirkung von D-Penicillamin bedingt eine Schädigung der T-Zellen. Es entsteht ein Klon, dessen Zellen sich gegen gesundes Gewebe richten. Dieses Klon kann nun weiter verändert werden oder es schädigt neue T-Zellengruppen. Die Reversibilität der Autoimmunphänomene nach Absetzen des Medikamentes könnte auf eine temporäre T-Zellenschädigung zurückgeführt werden (3).

7.) Penicillamin bedingt eine somatische Mutation der T-Zellen im Thymus. Diese führen zur Entwicklung eines autoimmunologisch aktiven autonomen Zellklons. Möglicherweise stellen diese Mutationen einen frühzeitigen Alterungsprozeß von immunologisch kompetenten Zellen dar. Die Reversibilität der Autoimmunphänomene kann damit nicht erklärt werden (3).

8.) D-Penicillamin könnte die Blockade einzelner Klone, die Antikörper gegen eigene Antigene produzieren, aufheben und dadurch einen autoimmunologischen Prozeß bedingen (3).

9.) Möglich wäre auch, daß D-Penicillamin selbst als Antigen wirkt. Die dann entstehenden zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexe schädigen zelluläre Strukturen und lösen damit die Bildung von Autoantikörpern aus. Mit Abbruch der Therapie hört die Substratschädigung auf und damit wären die Autoimmunphänomene reversibel. Wenn allerdings die Schä-

digungen starke Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben, können sie zum Tode führen, bevor das Absetzen des Medikamentes die Reversibilität einleiten kann (3).

10.) Theoretisch könnte auch eine Verwandschaft zwischen körpereigener Substanz und immunologisch wirksamem Penicillamin zu einer immunologischen Kreuzreaktion führen (3).

11.) D-Penicillamin könnte als Hapten an ein Protein gebunden eine Immunantwort induzieren. Es hat ein geringes Molekulargewicht. Antikörper gegen D-Penicillamin konnten bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden (27).

12.) Das Auftreten von ANA könnte vielleicht durch Auftrennung von Immunkomplexen und das daraus resultierende Freiwerden von Autoantikörpern erklärt werden (27).

Besonders für die letzte Hypothese sprechen die Untersuchungen von Mach und Mitarbeiter. Als sie anstelle der klassischen Rattenlebergefrierschnitt-Technik, smears von freien Rattenkernen als Substrat zum Nachweis von ANA verwendeten, konnten sie in vitro eine maskierende Wirkung des IgM-Rheumafaktors gegenüber IgG-ANA feststellen. Diese inhibitorische Wirkung durch IgM-RF war wahrscheinlich auf die Bildung von hochmolekularen Komplexen (high molecular weight Complexes = HMWC) zurückzuführen. IgM-RF können als Agglutinationsfaktoren mit antikörpercharakteristischen Eigenschaften angesehen werden, die mit den Determinanten der Fab-Teile menschlichen IgG's reagieren. Solche Agglutinatoren kommen häufig in rheumatischen Seren

vor. Sie werden als Antwort auf die Stimmulation durch autologe Antigen-Antikörper-Komplexe produziert. Dabei werden die Determinanten der Fab-Teile von IgG enthüllt. Es wäre möglich, daß auch in vivo solche Determinanten enthüllt werden. D-Penicillamin führt durch die Spaltung von HMWC zur Freisetzung von ANA aus Immunkomplexen und zu kleinen Molekülen, die die Freisetzung von entzündlichen Enzymen oder Substanzen aus Phagozyten nicht stimmulieren (5, 30). Damit wäre der Nachweis von ANA bei einer D-Penicillamin-Therapie, weitere immunologische Phänomene und der therapeutische Effekt auf Gewebsläsionen erklärt. Das Nichtnachweisen von ANA in Rattenleberschnitten ist nicht auf die Inhibition durch IgM-RF zurückzuführen, sondern eher auf die Bildung von HMWC, die die Gewebsmembranen nicht leicht passieren (30).

Die Mechanismen, die zum Auftreten eines arzneimittelinduzierten LE-Syndroms führen, sind im einzelnen noch nicht ausreichend geklärt. Es ist noch unbekannt, ob die immunologischen Phänomene ursächliche oder lediglich begleitende Veränderungen darstellen. Die Zahl der Fälle mit ANA im Serum ist wesentlich höher als diejenige der klinisch Erkrankten. Dieses würde gegen eine kausale krankheitsauslösende Rolle der Auto-Antikörper sprechen.

Von einigen Autoren wird bei den betroffenen Patienten eine genetisch fixierte Praedisposition i.S. einer "Lupusdiathese" vermutet. Bei Familienangehörigen dieser Patien-

ten fand man ein gehäuftes Vorkommen von serologischen Abnormitäten (8, 47). Es scheint von Bedeutung zu sein, wie die Arzneimittel abgebaut bzw. inaktiviert werden (8). Man kann zwischen einem schnellen, einem mittelschnellen und einem langsamen Phänotyp des Azetylierers unterscheiden. Die Normalbevölkerung setzt sich aus 52% schnellen und 48% langsamen Azetylierern zusammen. Unter Patienten mit spontanem LE findet man etwa 2,5 mal mehr langsame als schnelle Azetylierer (40). Bei den langsamen Azetylierern wird eine reduzierte Azetyl-Transferase-Aktivität vermutet (8, 49). Die langsamen Azetylierer sind offenbar besonders praedisponiert, medikamentös induzierten LE zu bekommen. Wahrscheinlich regt die freie primäre Aminogruppe die Synthese des Antikörpers an (40).

Untersuchungen über das genetische Merkmal HLA-B 27, ANA und medikamentös ausgelöste Agranulozytose zeigten, daß die Frequenz von HLA-B 27 und ANA gegenüber einer Kontrolle signifikant erhöht war, und daß das Vorkommen von HLA-B 27 Ausdruck eines erhöhten Risikos für eine medikamentös ausgelöste Agranulozytose sein könnte (44). Dieses spricht ebenfalls für einen Einfluß von genetischen Faktoren auf Reaktionen gegenüber Arzneimitteln.

Aber neben genetischer Disposition spielen sicherlich auch Haptenisierungsvorgänge, Störungen des immunologischen Gleichgewichtes, Einwirkungen der Substanzen auf Zellmembranen, Bindung der Pharmaka an die Zelloberfläche, eine Rolle (8, 49). Eine Schädigung oder Verminderung der soge-

nannten Suppressor-T-Lymphozyten könnte einerseits zur Toleranzunterbrechung führen, also zur Entwicklung von Autoimmunreaktionen, andererseits könnte sie das Auftreten oder die Manifestation einer Virusinfektion erleichtern, die dann klinische Symptomatologie hervorrufen würde (8).

Bei dem arzneimittelinduzierten LE-Syndrom handelt es sich bei den nachgewiesenen ANA oft um Antikörper gegen denaturierte DNA. Dieses ist insoweit wichtig, als Antikörper gegen native DNA beim echten LED vor allem mit Nierenbefall beschrieben wurden (8, 18, 19). Sie gelten als charakteristisch für den spontanen LED (8), obwohl sie auch bei anderen Erkrankungen auftreten können (15, 28). Die Bedeutung der Antikörper gegen native DNA bei Patienten ohne LED ist noch nicht klar (15, 28). Beim spontanen LED können aber sowohl antinative DNA als auch antidenaturierte DNA nachgewiesen werden, so daß diese Differenzierungsversuche nicht restlos befriedigen. Die Affinität von Immunkomplexen zu Membranstrukturen bzw. eine Immunkomplexvasculitis sind für einen drogeninduzierten LE ebenso charakteristisch wie für den spontanen LED. Vielleicht ist die Affinität während des drogeninduzierten LE, wegen des frühen Stadiums oder wegen qualitativer Strukturdifferenzen derImmunkomplexe, geringer als bei der autonomen Erkrankung. Möglicherweise gehen die Immunkomplexe nach Therapieabbruch in eine gering bzw. apathogene Variante mit schnell nachlassender Affinität zu Basalmembranen

über (8).

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, daß zirkulierende Komplexe von DNA-Antigenen und DNA-Antikörpern für die Immunopathogenese der renalen Läsionen beim LED verantwortlich sind (12, S. 79 - 90, 15, 55). Beim LED korrelieren die Doppelstrang-DNA-Antikörper mit der Krankheitsaktivität. Die Titer der Antikörper (besonders die vom IgG-Typ) sind hoch bei aktiver Nierenbeteiligung. Normale oder gering erhöhte Doppelstrang-DNA-Antikörpertiter, bevorzugt der Immunglobulinklasse IgM, findet man beim LED ohne klinische Nierenbeteiligung (15, 55). Somit muß der Nachweis von Antikörpern gegen native DNA als Hinweis für einen LED betrachtet werden, wobei die Titerhöhe vor dem Hintergrund des klinischen Bildes zur diagnostischen Klärung von systemischen Krankheitsbildern, bei denen ANA nachgewiesen werden, beitragen kann (6).

Der entscheidende Unterschied zwischen dem drogeninduzierten LE und dem echten LED liegt in der Reversibilität des ersteren nach Therapieunterbrechung.

Ganz klar abzugrenzen vom drogeninduzierten LE ist das 1972 von Maas und Mitarbeitern beschriebene Pseudo-LE-Syndrom. Dieses trat nach Einnahme eines Venenmittels - Venopyronum - auf, hatte klinisch ein lupus-erythematodes-ähnliches Krankheitsbild, aber immunpathologisch wurden antimitochondriale Antikörper (AMA) nachgewiesen (35, 41, 48, 51, [redacted]).

Diskussion der Ergebnisse

ANA können während einer D-Penicillamin-Behandlung auftreten, aber auch negativ werden. Sie sind manchmal nur ein transitorisches Phänomen, ohne klinische oder biologische Abnormitäten, trotz Fortführung der D-Penicillamin-Therapie (5). Dieses konnte in beiden retrospektiven Untersuchungen bestätigt werden.

Das Auftreten von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie ist nach einigen Autoren von der Zeitdauer der Behandlung, weniger von der angewendeten Dosis abhängig (5, 18, 19). In der I. Untersuchungsgruppe - Gruppe A (vor der D-Penicillamin-Behandlung ANA negativ) - hatte man den Eindruck, daß etwa ab der 48. Behandlungswoche zunehmend höhere ANA-Titer auftraten. Auch bei einer höheren Dosierung (etwa bei 900 mg und höher) schien der ANA-Titer anzusteigen. Die in der II. Untersuchungsgruppe angewendeten statistischen Testverfahren konnten aber keine Abhängigkeit des Auftretens von ANA, Behandlungsdauer und Dosis von D-Penicillamin nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ANA und der entzündlichen Aktivität der chronischen Polyarthritis wurde von einigen Autoren nicht gefunden (18, 19, 52), andere beobachteten das Auftreten von ANA vor allem während besonders aktiven Krankheitsphasen und bei aggressiven Verlaufsformen (18, 19). Was die Höhe der Serumimmunglobuline betrifft konnte in der II. Untersuchungsgruppe, wo das Verhalten der ANA und Serumimmunglobuline stastisch geprüft wurde, kein Zusam-

menhang nachgewiesen werden. Bezüglich der klinischen Aktivität reichten die erhobenen Daten für eine statistische Prüfung nicht aus. Außerdem ist die Beurteilung der klinischen Aktivität, trotz der Errechnung multipler Indices, verschiedener Untersucher sehr unterschiedlich. Dreher fand aber eine Korrelation zwischen den herkömmlichen humoralen Entzündungsparametern und der Höhe der Serumimmunglobuline (10). Individuelle Abfälle der Serumimmunglobuline unter D-Penicillamin-Therapie wurden in beiden Untersuchungsgruppen gefunden. Diese Ergebnisse korrespondieren mit denen in der Literatur angeführten Beobachtungen (32, 36). Nur Stanworth (52) fand während zwei bis drei Jahren D-Penicillamin-Therapiedauer keine auffälligen Veränderungen der Serumimmunglobuline.

Die Ergebnisse der II. Untersuchungsgruppe lassen lediglich zwischen der Dauer der chronischen Polyarthritis und dem ANA-Titeranstieg einen Zusammenhang vermuten. Erklärt könnte dieses werden durch die ausgeprägte Störung der immunologischen Homöostase bei Beginn der Erkrankung und mangelnder Abtransport von Immunkomplexen. So kann D-Penicillamin, das in das Immunsystem an vielen Stellen eingreift, aber insbesondere über die Spaltung der Disulfidbrücken, ANA aus Immunkomplexen freisetzen, wie bereits einige Untersuchungen gezeigt haben (30).

Inwieweit das Auftreten von ANA von pathogenetischer und prognostischer Bedeutung bei der rheumatoiden Arthritis ist, kann nicht gesagt werden. Der Nachweis von ANA sollte

aber immer die Aufmerksamkeit wecken und Anlaß zu Kontrollen nach etwaigen Nebenwirkungen geben. Außer daß sie auf ein Lupussyndrom hinweisen, geben sie auch Hinweise auf mögliche Organkomplikationen, wie Myasthenia gravis und Pemphygus. Beim Nachweis von ANA sollten Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA bestimmt werden. Diese gelten als charakteristisch für den spontanen LED, obwohl sie auch bei anderen Erkrankungen auftreten können. Außer daß durch die Titerhöhe evtl. ein latenter LED entdeckt werden kann, sind sie ein frühes Zeichen für Organkomplikationen, wie in der I. Untersuchungsgruppe - Gruppe B - festgestellt werden konnte, als bei einer Patientin Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA nachgewiesen wurden. Etwa ein Jahr später war nach Abbruch der D-Penicillamin-Therapie dann doch noch ein Pemphygus aufgetreten.

Endgültige Aussagen über die pathogenetische und prognostische Bedeutung des Auftretens von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie bei chronischer Polyarthritis können nur in einer prospektiven Studie gewonnen werden, bei der eine Vergleichsgruppe ohne D-Penicillamin-Therapie verfolgt wird, soweit dieses aus ethischen Gesichtspunkten vertretbar ist.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stimmen im wesentlichen mit denen in der Literatur angetroffenen Angaben überein und bestätigen die Schlußfolgerungen von Federlin (19), der drei Patientengruppen für die Indikations-

stellung zur D-Penicillamin-Therapie im Hinblick auf die Gefährdung der Patienten durch mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes unterscheidet:

1.) Patienten, bei denen sich keine ANA entwickeln (hier liegt die Nebenwirkungsrate sehr niedrig).

2.) Patienten, bei denen im Laufe der D-Penicillamin-Behandlung ANA auftreten (Kontrollen der ANA und Suche nach etwaigen Nebenwirkungen sind notwendig).

3.) Patienten, die vor der Behandlung mit D-Penicillamin bereits ANA hatten (bei diesen ist mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen).

Damit muß aber die Frage des therapeutischen Verhaltens beim Nachweis von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie offenbleiben.

V. Zusammenfassung

D-Penicillamin, ein Abbauprodukt des Penicillins, wird mit gutem Erfolg bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewendet. Es hat eine freie SH-Gruppe, die vermutlich an allen pharmakologischen Wirkungen beteiligt ist. Die Wirkungen des D-Penicillamin lassen sich im wesentlichen auf drei biochemische Reaktionstypen zurückführen: Austauschreaktionen mit Disulfiden, Bindung an Aldehyde, Chelatbildung mit Schwermetallen. Über die ersten beiden Reaktionstypen greift es in das Immunsystem und in den Kollagenstoffwechsel ein. Es gilt bei der ungeklärten Ätiologie der rheumatoiden Arthritis, den pathogenetischen Circulus vitiosus dieser Autoimmunerkrankung zu unterbrechen. Leider führen diese Angriffspunkte des D-Penicillamins in das Immunsystem, neben der erwünschten Unterbrechung des Circulus vitiosus, auch zu einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen. Dazu gehört auch die Induktion von ANA.

In zwei retrospektiven Untersuchungsgruppen wurde das Verhalten der ANA bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die nach den ARA-Kriterien gesichert war und mit D-Penicillamin behandelt wurde, analysiert. Die dabei gewonnenen Ergebnisse stimmten im wesentlichen mit den in der Literatur angegebenen und gewonnenen Erkenntnissen überein. Die D-Penicillamin-Dosis und Behandlungsdauer, das Vorhandensein von Rheumafaktoren, von ANA-induzierenden Erkrankungen bzw. Medikamenten, Lebensalter, Geschlecht und

Immunglobulinspiegel beeinflussen das Auftreten von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie nicht. Lediglich eine kurze Erkrankungsdauer der rheumatoiden Arthritis bei Therapiebeginn kann während der Behandlung das Auftreten von ANA begünstigen.

Inwieweit diese nachgewiesenen ANA von pathogenetischer und prognostischer Bedeutung sind, kann nicht gesagt werden. Der Nachweis von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie sollte aber immer die Aufmerksamkeit wecken, Anlaß zu Kontrollen nach etwaigen Nebenwirkungen geben. Sie weisen auf ein Lupussyndrom und auf mögliche Organkomplikationen (Myastehnia gravis, Pemphigus) während der D-Penicillamin-Therapie hin.

Die Bestimmung der Antikörper gegen native Doppelstrang-DNA bei positiven ANA kann einen latenten LED entdecken, außerdem können sie frühe Zeichen für eine Organkomplikation sein. Die Titerhöhe kann dabei auf dem Hintergrund des klinischen Bildes zur differentialdiagnostischen Abklärung beitragen. Insbesondere wegen der möglichen Organkomplikationen sind regelmäßige ANA-Kontrollen und Bestimmungen der nativen Doppelstrang-DNA bei positivem ANA-Nachweis notwendig, da bei rechtzeitigem Erkennen die Nebenwirkungen reversibel sind.

Die Frage des therapeutischen Verhaltens, d.h. Unterbrechung der D-Penicillamin-Therapie beim Nachweis von ANA, muß offen bleiben, da das Auftreten von ANA manchmal ein

transitorisches Phänomen ist und weil trotz Fortführung der D-Penicillamin-Therapie auch spontane Rückgänge auf die Normalgrenze, ohne klinische oder biologische Abnormitäten, beobachtet wurden. Dabei sollten die möglichen Organkomplikationen keineswegs vernachlässigt und bagatellisiert werden. Nur regelmäßige und konsequente klinische, laborchemische und immunologische Kontrolluntersuchungen können den sonst positiven therapeutischen Einfluß dieses Medikamentes auf die rheumatoide Arthritis gewährleisten. Eine endgültige Aussage über die prognostische Bedeutung des Auftretens von ANA während einer D-Penicillamin-Therapie kann nur in einer prospektiven Studie gewonnen werden.

VI. Literaturverzeichnis

1 Benveniste, M., Crouzet, J., Homberg, J.C., Lessana, M., Camus, J.P., Hewitt, J.:

Pemphigus induits par la D-pénicillamine dans le polyarthrite rhumatoide, La Nouvelle Presse médicale, 4, 3125 - 3128, 1975

2 Beregi, E., Lengyel, E., Biro, J.:

Autoantibodies in aged individuals,
Akt. Geront., 8, 77, 1978

3 Bettendorf, U., Neuhaus, R.:

Penicillamin-induzierte Polymyositis,
Dtsch. med. Wschr., 99, II, 2522 - 2525, 1974

4 Bresnihan, F.P., Barbara, M.A.:

Effect of penicillamine treatment on immune complexes in two cases of seropositive juvenile rheumatoid arthritis,
Ann.rheum. Dis., 35, 463 - 465, 1976

5 Camus, J.P., Crouzet, J., Bach, J.F., Homberg, J.C.:

Autoantibodies in D-Penicillamine Treated Rheumatoid Arthritis,
Agents and Actions, 6, 351 - 354, 1976

6 Camus, J.P., Homberg, J.C., Bach, J.F., Crouzet, J.:

Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis Treated with D-Penicillamine,
Munthe, E. (Ed.), Penicillamine Research in Rheumatoid Disease, Fabritius, Oslo, 161 - 165, 1977

7 Cannat, A., Seligmann, M.:

Les anticorps anti-nucléars décelés par immunfluorescence et par d'autres méthodes immunologiques,
Sem.Hop. Paris, 14 Avril 1965, 1090 - 1098, 1965

8 Cohnen, G.:

Arzneimittelinduzierte Lupus-erythematodes-ähnliche Syndrome -
Med. Klin., 71, 789 - 798, 1976

9 Diem, K., Lentner, G.:

Wissenschaftliche Tabellen,
Basel, Documenta Geigy, 1968

10 Dreher, R., Benko-Franke, I.:

Serumimmunglobulin-Konstellationstypen bei der rheumatoiden Arthritis (RA),
Therapiewoche, 27, 5286 - 5290, 1977

11 Fehr, K.:

Rheumaserologie in der ärztlichen Praxis,
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 61, 282 - 293, 1973

12 Feltkamp, T.E.W.:

Fundamental Studies on Penicillamine for Rheumatoid Diseases,
Scand J., Rheumatology, Suppl. 28, 1979

13 Franke, M., Engel, J.-M., Manz, G., Ströbel, G.:

Stadieneinteilung der rheumatoiden Arthritis in einem "Aktivitätsindex"
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 84, 1496 - 1500, München, J.F. Bergmann Verlag, 1978

14 Genth, E., Hartl, W., Brude, E.:

Das Pseudo-LE-Syndrom: eine arzneimittelinduzierte Autoimmunerkrankung,
Therapiewoche, 26, 5304 - 5310, 1976

15 Genth, E.:

Die klinische Bedeutung von Antikörpern gegen doppelstrangige DNS,
Dtsch. med. Wschr., 103, 1025 - 1027, 1978

16 Harms, V.:

Biomathematik Statistik und Dokumentation, Kiel,
Harms-Verlag, 1977

17 Harpey, J.-P.:

Lupus-like syndroms induced by drugs,
Annals of Allergy, 33, 257 - 261, 1974

18 Helmke, K., Velcovsky, H., Eichhorn, M., Federlin, K.:

Antinukleäre Faktoren während einer D-Penicillamin-Therapie
Verh. Dtsch.Ges. inn. Med., 80, 1409 - 1411, 1974

19 Helmke, K., Velcovsky, H.-G., Federlin, K.:

Klinische und prognostische Bedeutung antinucleärer Faktoren bei einer D-Penicillamin-Therapie
Dtsch.med. Wschr., 100, II, 2198 - 2203, 1975

20 Hennig, A.:

Leser-Zuschriften: D-Penicillamin-Therapie bei akuter myeloischer Leukämie,
Dtsch. med. Wschr., 101, II 1169 - 1170, 1976

21 Hohmeister, R.:

Das Blut und rheumatische Erkrankungen,
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 68, 326 - 330, 1979

22 Immich, H.:

Medizinische Statistik, Stuttgart - New York,
F.K. Schattauer Verlag, 1974

23 Jäger, L.:

Grundlagen der klinischen Immunologie,
Berlin, Akademie-Verlag, 1978

24 Jaup, B.H.:

Salazosulfapyridin-induziertes Lupus-erythematodes-Syndrom bei Colitis ulcerosa,
Dtsch. med. Wschr., 103, 1211 - 1213, 1978

25 Kaganas, G., Müller, W., Wagenhäuser, F.J.:

Untersuchungsmethoden in der Rheumatologie,
4, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney,
S. Karger, 1976

26 Keller, R.:

Immunologie und Immunpathologie,
Stuttgart, Georg-Thieme-Verlag, 1977

27 Kolarz, G., Ludwig, H., Sabeti, M., Scherak, O.:

Autoimmunologische Phänomene unter D-Penicillamin-Therapie
Acta Med. Austriaca, 2, 130 - 133, 1975

28 Leser-Zuschriften: Klinische Wertigkeit eines kommerziellen Anti- und DNS-Radio-Assay,
Dtsch. med. Wschr., 101, 1976 I, 299 - 300

29 Lohnes, H.:

Das ABC des Rheumatismus,
2. Aufl., Konstanz, Alma-Mater Verlags GmbH, 1967

30 Mach, P.S., Piatier, D., Go Le, A., Delbarre, F.:

Interactions between IgM antiglobulins and IgG antinuclear antibodies. Some aspects of D-Penicillamine activities
Clin. exp. Immunol., 36, 311 - 316, 1979

31 Maini, R.N.:

Antinuclear antibodies and complement in rheumatic diseases,
The Arthritis and Rheumatism Conncil, 60, January, 1977

32 Mellbye, O.J.:

Effect of Penicillamine on the Humoral Immune Response, Aggregation of IgG, and Complement Activity,
Munthe, E. (Ed.), Penicillamine Research in Rheumatoid Disease, Fabritius, Oslo, 119 - 125, 1977

33 Müller, A.E., Thiele, H.-G.:

Zur Wirkungsweise der bei der chronischen Polyarthritis angewandten Basistherapeutika,
Immunität und Infektion, 4, 14 - 22, 1976

34 Munthe, E.:

Effect of D-Penicillamine on Tissue Immune Complexes,
Munthe, E. (Ed.), Penicillamine Research in Rheumatoid Disease, Fabritius, Oslo, 166 - 171, 1977

35 Neundörfer, B., Fiene, R.:

Enzephalomyelitis beim Pseudo-LE-Syndrom,
Inn. Med., 4, 25 - 30, 1977

36 Norberg, R., Gedda, P.O.:

Effects on Circulating IgG Complexes in Rheumatoid Arthritis by Treatment with Penicillamine,
Munthe, E. (Ed.), Penicillamine Research in Rheumatoid Disease, Fabritius, Oslo, 146 - 151, 1977

37 Perings, E., Brunner, G., Hauswaldt, Ch., Junge, U., Schulze, F., Schumann, E.:

Tierexperimentelle Befunde zur Wirkung und Nebenwirkung von D-Penicillamin,
Therapiewoche, 27 , 3731 - 3734, 1975

38 Petersen, J., Halberg, P., Hojgaard, K., Lyon, B. B., Ulmann, S.:

Penicillamine-induced polymyositis-dermatomyositis,
Scand, J., Rheumatology, 7, 113 - 117, 1978

39 Recordier, A.-M., Roux, H., Mercier, P., Maestracci, D., Schiano, A.:

A propos d' anomalies immunologiques au cours de Traitements per pénicillamine,
Ann. Mèd. interne, 127, 566 - 570, 1976

40 Reidenberg, M.C.:

SLE-Patienten azatylieren zu langsam (Vortrag auf dem VII^{e} Congrès International de Pharmacologie), Selecta, 44, 3997, 1978

41 Ricken, D., Flenker, I.:

Therapie des systemischen Lupus erythematodes und des Pseudo-LE-Syndroms, Dtsch. med. Wschr., 103, 1821 - 1823, 1978

42 Rosenthal, M., Stojan, B., Müller, W.:

Differenzierung der antinukleären Antikörper zur Verbesserung ihrer diagnostischen Aussagekraft, Dtsch. med. Wschr., 101 I, 379 - 384, 1976

43 Schilling, F.:

Arzneimittelbedingte rheumatologische Syndrome Krankenhausarzt, 49, 377 - 382, 1976

44 Schmidt, K.L., Müller-Eckhardt, C., Breithaupt, H.:

HLA- B 27, Antinuclear Antibodies and Drug-induced Agranulocytosis, Klin. Wochenschrift, 56, 1189 - 1191, 1978

45 Schoen, R., Böni, A., Miehlke, K.:

Klinik der rheumatischen Erkrankungen, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1970

46 Schönfeld, W., Schneider, W.:

Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 10. Aufl., Stuttgart, Thieme, 1969

47 Schubothe, H., Maas, D.:

Drogeninduzierter systemischer Lupus-erythematodes, Immunität und Infektion, 4, 142 - 156, 1977

48 Schwarz, J.A., Jost, H., Simon, A., Hufnagl, H.D., Keller, H.E.:

Autoimmunphänomene und Pseudo-LE-Syndrom nach Einnahme eines Venenmittels, Inn. Med., 3, 299 - 309, 1976

49 Schwarz, J.A.:

Medikamentös induzierte Lupus-erythematodes-ähnliche Erkrankungen, Therapiewoche, 28, 2054 - 2057, 1978

50 Seitz, D., Hopf, H.Ch., Janzen, R.W.C. und Meyer, W.:

Penicillamin-induzierte Myasthenie bei chronischer Polyarthritis,
Dtsch. med. Wschr., 101, II, 1153 - 1158, 1976

51 Sennekamp, J., Genth, E., Flenker, J., Hermanutz, K.H., Wagner, J., Beltz, L., Rohner, H.G.:

Ein Beitrag zum Pseudo-LE-Syndrom,
Klin.Wschr., 54,755 - 763, 1976

52 Stanworth, D.R., Johns, P.:

The Effects of Long-term D-Penicillamine Treatment on Serum Immunglobulin and Atnibody Levels in Rheumatoid Arthritis,
Munthe, E. (Ed.), Penicillamine Research in Rheumatoid Disease, Fabritius, Oslo, 132 - 145, 1977

53 Thiele, H.-G., Müller, A.E.:

Zur Bedeutung immunologischer Reaktionen für die Pathogenese der chronischen Polyarthritis (c.P.),
Immunität und Infektion, 4, 3 - 13, 1976

54 Weber, J.C.P.:

Jüngste Fortschritte mit D-Penicillamin,
Karlsruhe, J.Braun, 1975

55 Winfield, J.B., Faiferman, J., Koffler, D.:

Avicity of Anti-DNA Antibodies in Serum and IgG Glomerular Eluates from Patients with Systemic Lupus Erythematosus,
The Journal of Clinical Investigation, 59, 90 - 96,1977

56 Wolfe, J.F., Adelstein, E., Gordon, C.S.:

Antinuclear Antibody with Distinct Specificity for Polymyositis,
The Journal of Clinical Investigation, 59, 176-178,1977

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.M.Franke für die Überlassung des Themas und sein Interesse an der Durchführung der Arbeit.
Ferner danke ich Herrn Dr.med.J.M. Engel für Hinweise, Anregungen und Computerprogramme, sowie den Mitarbeitern des Staatlichen Rheumakrankenhauses aus dem Archiv, Labor und Schreibzimmer.

Lebenslauf

Am 29. September 1950 wurde ich, Harald Friedrich Menning, als Sohn des Lehrers Friedrich Peter Menning und der Marianne Menning geb. Bodendorfer, in Schäßburg geboren. Nach dem Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in meiner Heimatstadt legte ich 1969 die Reifeprüfung ab. Im selben Jahr bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Hochschule für Medizin und Pharmazie in Klausenburg und studierte anschließend von 1969 bis 1974 10 Semester Humanmedizin. Nach jedem Semester habe ich die geforderten Prüfungen abgelegt und bestanden.

Anfang Oktober 1974 bin ich mit meinen Eltern und meiner Schwester aus Rumänien in die Bundesrepublik Deutschland ausgereist. Am 24. Oktober 1974 konnte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen immatrikulieren. Hier habe ich weitere 4 Semester klinische Medizin studiert und am 9. Juli 1976 die ärztliche Prüfung bestanden.

Als Medizinalassistent arbeitete ich 6 Monate auf der chirurgischen Abteilung im Krankenhaus Forbach/Baden und anschließend 6 Monate im Staatlichen Rheumakrankenhaus Baden-Baden. Die Approbation als Arzt wurde mir im Oktober 1977 erteilt. Ich habe mich mit der speziellen praktischen und wissenschaftlichen Problematik der rheumatischen Erkrankungen befaßt, die elektromyographische und elektroneurographische Diagnostik im Staatlichen Rheumakrankenhaus Baden-Baden eingeführt und bin hier weiter als Assistenzarzt tätig.